

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 288**

51 Int. Cl.:

C07D 307/22 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2012 PCT/US2012/022053**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO12100179**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2012 E 12702690 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2665716**

54 Título: **Métodos y compuestos útiles en la síntesis de derivados de aminodihidrotiazina condensados**

30 Prioridad:

21.01.2011 US 201161434849 P

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

13.07.2017

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**MITASEV, BRANKO;
KIM, DAE-SHIK;
ZHANG, HUIMING;
SCHNADERBACK, MATTHEW J.;
FARTHING, CHRISTOPHER N. y
YOSHIZAWA, KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 624 288 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

Métodos y compuestos útiles en la síntesis de derivados de aminodihidrotiazina condensados

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud de Patente Provisional U.S. nº 61/434.849, presentada el 21 de enero de 2011.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos y a métodos que son útiles para la preparación de compuestos útiles como inhibidores de la enzima de escisión de la proteína precursora de beta amiloide (APP).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por la degeneración y la pérdida de neuronas, así como por la formación de placas seniles y la degeneración neurofibrilar. Actualmente, la enfermedad de Alzheimer se trata solamente con tratamiento sintomático utilizando un agente mejorador de síntomas tipificado por un inhibidor de la acetilcolinesterasa, pero aún no se ha desarrollado un remedio fundamental para inhibir la progresión de la enfermedad. Es necesario desarrollar un método para controlar la causa del comienzo de la patología con el fin de
15 crear un remedio fundamental para la enfermedad de Alzheimer.

Se cree que las proteínas A β como productos de ruptura de las proteínas precursoras de amiloide (APP) están implicadas en la degeneración y la pérdida de neuronas y el comienzo de los síntomas de demencia (véase, por ejemplo, Klein et al., Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a
20 molecular basis for reversible memory loss, PNAS USA 2003, Sep 2; 100 (18), p. 10417-10422; Nitsch et al., Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, Mayo 22; 38, p. 547-554).

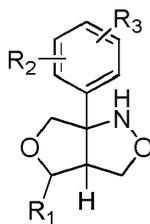
Las proteínas A β tienen, como componentes principales, A β 40 que consiste en 40 aminoácidos, y A β 42 con dos aminoácidos añadidos en el extremo C-terminal. Se sabe que A β 40 y A β 42 tienen alta capacidad de agregación, y que son componentes principales de las placas seniles (véase, por ejemplo, Jarrett et al., The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, 32 (18), p. 4693-4697; Glenner et al., Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, Mayo 16, 120 (3), p. 885-890; Masters et al., Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, PNAS USA, 1985, Junio, 82 (12), p. 4245-4249). Adicionalmente, se sabe que A β 40 y A β 42 están incrementadas por la mutación en APP y genes de la presenilina, lo cual se observa en la enfermedad de Alzheimer familiar (véanse, por ejemplo, Gouras et al., Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, American Journal of Pathology, 2000, Enero, 156 (1), p. 15-20; Scheuner et al., Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Agosto, 2 (8), p. 864-870; Forman et al., Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The Journal of Biological Chemistry, 1997, Diciembre 19, 272 (51), p. 32247-32253). En consecuencia, se espera que un compuesto que reduce la producción de A β 40 y A β 42 sea un inhibidor de la progresión o agente profiláctico para la enfermedad de Alzheimer.

A β se produce mediante la escisión de APP por la beta-secretasa (BACE1) y subsiguientemente por la gamma-secretasa. Por esta razón, se han hecho intentos para crear inhibidores de la gamma-secretasa y de la beta-secretasa con el fin de inhibir la producción de A β .
40

SUMARIO

La presente invención se refiere a compuestos y a métodos que son útiles para la preparación de inhibidores de la enzima de escisión de la proteína precursora de beta-amiloide (APP), también conocida como beta-secretasa, o BACE1. Se han descrito compuestos inhibidores de BACE1 y métodos de preparación de los mismos, por ejemplo
45 en el documento WO 2009/091016.

Se describen en la presente compuestos de Fórmula I:



I

en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(alquilo de C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

5 R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

o una sal de los mismos.

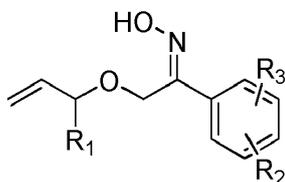
En algunos aspectos, la Fórmula I está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *orto*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

10 En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

También se describen métodos para obtener un compuesto de Fórmula I como se definió anteriormente. En algunos aspectos, el método incluye la etapa de calentar una mezcla que incluye:

(i) una oxima de Fórmula A:



A

15 en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente para la Fórmula I;

(ii) hidroquinona; y

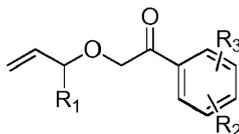
(iii) un disolvente de hidrocarburo (por ejemplo, benceno, tolueno, xilenos, etc.),

a una temperatura de 90, 95, 100, 105, o 110°C, a 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, o 160°C (por ejemplo de 90°C a 160°C, o de 110°C a 140°C, o de 100°C a 120°C, o de 120°C a 140°C),

20 para obtener dicho compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo.

En algunos aspectos, el método incluye la etapa de calentar una mezcla que comprende:

(i) un compuesto de Fórmula B:



B

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente;

25 (ii) un acetato;

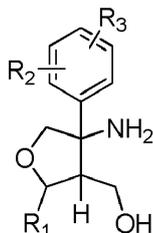
(iii) hidroxilamina o una sal de la misma; y

(iv) un disolvente de hidrocarburo (por ejemplo, benceno, tolueno, xilenos, etc.),

a una temperatura de 90, 95, 100, 105, o 110°C, a 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, o 160°C (por ejemplo, de 90°C a 160°C, o de 110°C a 140°C, o de 100°C a 120°C, o de 120°C a 140°C),

para obtener dicho compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo.

5 Además se describen compuestos de Fórmula II:



II

en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

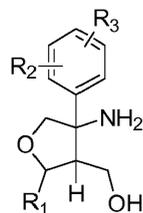
10 o una sal de los mismos.

En algunos aspectos, la Fórmula II está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *orto*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

15 También se describen métodos para obtener un compuesto de Fórmula II:



II

en la que:

R₁ es alquilo de C₁₋₄; y

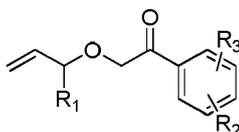
R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo;

20 o una sal del mismo,

que comprende las etapas de:

(a) calentar una mezcla que comprende:

(i) una cetona de Fórmula B:



B

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente para la Fórmula II;

(ii) hidroxilamina o una sal de la misma;

(iii) una base (por ejemplo, acetato, propionato, una base de amina terciaria tales como trietilamina o dietilisopropilamina, piridina, o una sal de las mismas); y

5 (iv) un disolvente seleccionado de: agua y un alcohol (por ejemplo, un alcohol de C₃₋₈),

a por lo menos 90 o 100° Celsius (por ejemplo, a ebullición tal como por reflujo) para producir una mezcla calentada,

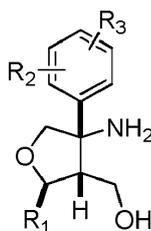
(b) enfriar la mezcla calentada a una temperatura de o por debajo de 60, 50 o 45° Celsius, y después,

10 (c) añadir un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano o un disolvente de éter tales como éter dietílico o metil *tert*-butil éter), un ácido (por ejemplo, un ácido carboxílico tal como ácido acético, o un ácido mineral tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), y cinc (por ejemplo, cinc en polvo o polvo de cinc) a la mezcla, en el que dicha mezcla se mantiene a o por debajo de 60, 50 o 45 grados Celsius (por ejemplo, entre 25, 30 o 35, y 45, 50 o 60 grados Celsius) durante dicha adición,

para obtener dicho compuesto de Fórmula II.

15 En algunos aspectos, el calentamiento se lleva a cabo durante por lo menos 30 horas.

También se describe un método para obtener un compuesto estereoquímicamente puro de la Fórmula IIa:



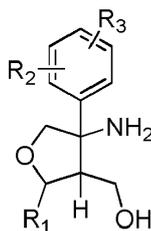
IIa

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente para la Fórmula II,

o una sal del mismo,

20 que incluye las etapas de:

(a) añadir una mezcla de estereoisómeros del compuesto de Fórmula II:



II

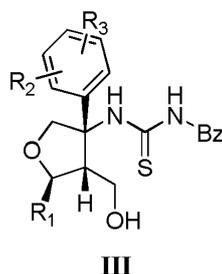
en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente,

25 a un disolvente (por ejemplo, un alcohol tales como etanol o isopropanol, o una mezcla tales como una mezcla de tolueno - acetonitrilo, una mezcla de tolueno - acetona, una mezcla de tolueno - tetrahidrofurano, o una mezcla de alcohol - agua), disolvente el cual incluye un compuesto de ácido carboxílico quiral (por ejemplo, ácido D-dibenzoil-tartárico, ácido L-dibenzoil-tartárico, ácido D-ditoluil-tartárico, y ácido L-ditoluil-tartárico, etc.) para formar una mezcla de sales diastereoméricas del compuesto de Fórmula II; y posteriormente

30 (b) cristalizar una sola sal diastereomérica formada del compuesto de Fórmula II, para obtener el compuesto estereoquímicamente puro de Fórmula IIa, o una sal del mismo.

- En algunos aspectos, el compuesto estereoquímicamente puro tiene más de alrededor de 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más de alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferentemente más de alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferentemente más de alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.
- 5
- 10 En algunos aspectos, la etapa de cristalización se lleva a cabo mediante el enfriamiento de la mezcla de sales diastereoméricas del compuesto de Fórmula II (por ejemplo, a una temperatura de 40, 45, 50, 55, o 60°C a 80, 90, 100, o 110°C, a una temperatura de -10, -5, 0, 5, o 10°C a 15, 20, 29, o 35°C).

Además se describen compuestos de Fórmula III:



- 15 en la que:

R_1 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o $-(C_{1-6})-OR'$, en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

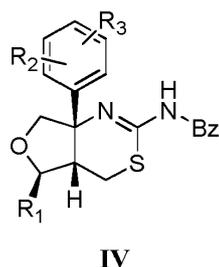
o una sal de los mismos.

- 20 En algunos aspectos, la Fórmula III está sujeta a la condición de que cuando uno de R_2 o R_3 es *ortho*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R_1 no es $-CH_2F$.

En algunos aspectos, R_1 es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

En algunos aspectos, R_2 es fluoro, y/o R_3 es hidrógeno o fluoro.

También se describen compuestos de Fórmula IV:



- 25 en la que:

R_1 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o $-(C_{1-6})-OR'$, en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

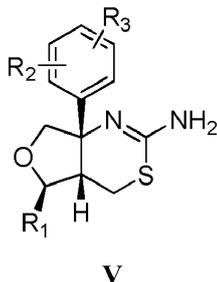
o una sal de los mismos.

- 30 En algunos aspectos, la Fórmula IV está sujeta a la condición de que cuando uno de R_2 o R_3 es *ortho*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R_1 no es $-CH_2F$.

En algunos aspectos, R_1 es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

En algunos aspectos, R_2 es fluoro, y/o R_3 es hidrógeno o fluoro.

Además se describen compuestos de Fórmula V:



en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

5 R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

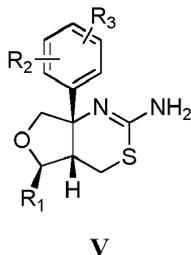
o una sal de los mismos.

En algunos aspectos, la Fórmula V está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *ortho*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

10 En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

También se describen métodos para obtener un compuesto de Fórmula V:



en la que:

15 R₁ es alquilo de C₃₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

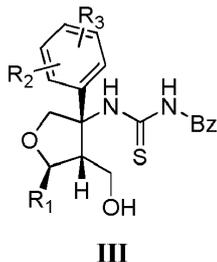
R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo;

o una sal del mismo,

que comprende las etapas de:

(a) proporcionar una mezcla de

20 (i) un compuesto de Fórmula III,



en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente para la Fórmula V;

(ii) una base de amina (por ejemplo, piridina o una piridina sustituida tal como colidina); y

(iii) un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo aromático, tolueno, xilenos, benceno, diclorometano, etc.),

en el que dicha mezcla está a una temperatura de o por debajo de 0° Celsius,

5 (b) hacer reaccionar la mezcla con anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de 4-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo o anhídrido de metanosulfonilo, y posteriormente,

(c) añadir:

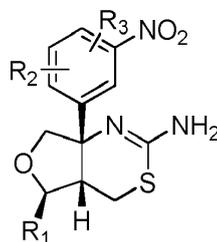
(i) un alcohol (por ejemplo, propanol, tal como 2-propanol); y

(ii) una base, tal como una base fuerte seleccionada de: un hidróxido, un alcóxido, y amoníaco,

para obtener dicho compuesto de Fórmula V.

10 En algunos aspectos, la etapa de reacción se lleva a cabo a una temperatura de -15, -10, o -5, a 0° Celsius.

También se describen compuestos de Fórmula VI:



VI

en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

15 R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

o una sal de los mismos.

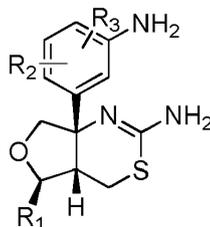
En algunos aspectos, la Fórmula VI está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *ortho*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

20 En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de aminodihidrotiazina de Fórmula VII como se define en la reivindicación 1. Un compuesto de aminodihidrotiazina preferido de Fórmula VII se define en la reivindicación 2.

La presente invención proporciona así compuestos de Fórmula VII:



VII

25

en la que:

R₁ es alquilo de C₁₋₄, en el que dicho grupo alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada, o cíclica, que está completamente saturada; y

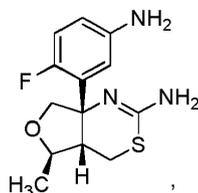
R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

o una sal de los mismos.

En algunas realizaciones, R₁ es metilo.

En algunas realizaciones, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

En algunas realizaciones, dicho compuesto de Fórmula VII es:



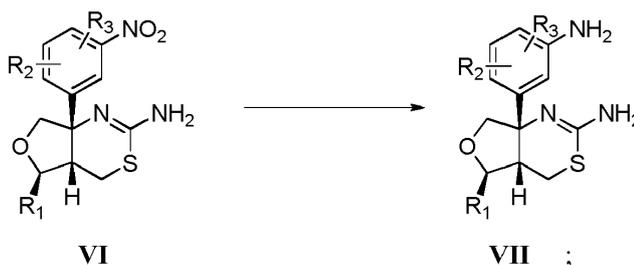
5

o una sal del mismo.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para obtener un compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo, como se define en la reivindicación 3. Los métodos preferidos para obtener un compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo, se definen en las reivindicaciones 4, 5, 6 y 7.

10 La presente invención proporciona así métodos para obtener un compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo, que incluyen la etapa de:

reducir un compuesto de Fórmula VI para formar un compuesto de Fórmula VII, como se muestra a continuación:



15 en las que:

R₁ es alquilo de C₁₋₄, en el que dicho grupo alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada, o cíclica, que está completamente saturada; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo,

para obtener dicho compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo.

20 En algunas realizaciones, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

En algunas realizaciones, la reducción del compuesto de Fórmula VI para formar el compuesto de fórmula VII puede incluir una o más de las etapas de: (a) añadir hierro en polvo a un disolvente de carbinol para formar una mezcla de los mismos; (b) añadir ácido clorhídrico (HCl) (por ejemplo, HCl concentrado) a la mezcla de la etapa (a); (c) calentar la mezcla de la etapa (b) hasta una temperatura de 31, 40 o 50°C hasta 65, 70, 75, 80, 85°C, o hasta el punto de ebullición de la mezcla de la etapa (b) (por ejemplo, durante 0-4 horas) para formar una mezcla calentada; y (d) añadir el compuesto de Fórmula VI, o una sal del mismo, a la mezcla calentada de la etapa (c).

25

En algunas realizaciones, la reducción del compuesto de Fórmula VI para formar el compuesto de fórmula VII comprende las etapas de:

(a) añadir hierro en polvo a un disolvente de carbinol para formar una mezcla de los mismos;

30

(b) añadir ácido clorhídrico (HCl) a la mezcla de la etapa (a);

(c) calentar la mezcla de la etapa (b) hasta una temperatura de 31°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de la etapa (b) para formar una mezcla calentada; y

(d) añadir el compuesto de Fórmula VI, o una sal del mismo, a la mezcla calentada de la etapa (c),

para reducir de ese modo dicho compuesto de Fórmula VI para formar dicho compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo.

5 En algunas realizaciones, dicho calentamiento de la etapa (c) es hasta una temperatura de 31°C hasta 80°C, preferiblemente durante un tiempo desde 0 hasta 4 horas, o dicho calentamiento de la etapa (c) es hasta una temperatura de 40°C hasta 75°C, preferiblemente de 50°C hasta 65°C.

En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de:

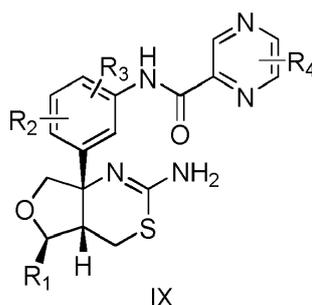
(e) enfriar la mezcla de la etapa (d) hasta una temperatura de 0 hasta 30°C para formar una mezcla enfriada, en el que dicho enfriamiento es preferiblemente desde 0 hasta 4 horas.

10 En algunas realizaciones, el método incluye además las etapas de: (e) enfriar la mezcla de la etapa (d) hasta una temperatura de entre 10 y 30°C para formar una mezcla enfriada; y (f) opcionalmente, agitar la mezcla enfriada (por ejemplo, durante 0-4 horas).

En algunas realizaciones, el HCl se proporciona en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en: una cantidad de HCl estequiométrica con respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula VI; y una cantidad de HCl en exceso molar con respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula VI.

15 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para obtener un compuesto de Fórmula IX como se define en la reivindicación 8. Los métodos preferidos para obtener un compuesto de Fórmula IX se definen en las reivindicaciones 9, 10 y 11.

La presente invención proporciona así métodos para obtener un compuesto de Fórmula IX:



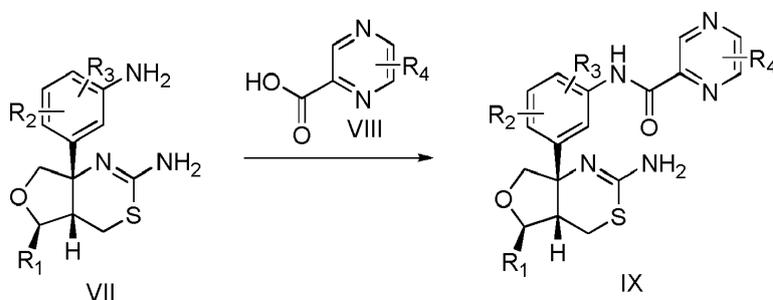
20 en la que:

R₁ es alquilo de C₁₋₄, en el que dicho grupo alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada, o cíclica, que está completamente saturada; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno; y

25 R₄ es haloalquilo de C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada, o cíclica, que está completamente saturada, o una sal del mismo;

que incluyen la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VII con un ácido pirazincarboxílico de Fórmula VIII:



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se proporcionan anteriormente,

30 para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la reacción puede incluir una o más de las etapas de: (a) añadir cloruro de tionilo a una disolución que comprende un compuesto de Fórmula VIII en un disolvente para obtener una mezcla formada; y (b)

añadir un compuesto de Fórmula VII a la mezcla formada de la etapa (a), para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la disolución que comprende el compuesto de Fórmula VIII en un disolvente se enfría antes de o durante la etapa (a) de adición (por ejemplo, a una temperatura de 0 a 25°C).

5 En algunas realizaciones, la reacción comprende las etapas de:

(a) añadir cloruro de tionilo a una disolución que comprende un compuesto de Fórmula VIII en un disolvente para obtener una mezcla formada; y

(b) añadir un compuesto de Fórmula VII a la mezcla formada de la etapa (a), para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo,

10 en la que dicha disolución que comprende un compuesto de Fórmula VIII en un disolvente preferiblemente se enfría antes de o durante dicha etapa (a) de adición, o se enfría a una temperatura de 0°C a 25°C antes de dicha etapa (a) de adición.

En algunas realizaciones, el disolvente puede incluir N,N'-dimetilimidazolin-2-ona, tolueno, cloruro de metileno, dimetilformamida, N-metilpirrolidina, o dimetilacetamida.

15 En algunas realizaciones, la reacción puede incluir una o más de las etapas de: (a) añadir acetato de etilo (EtOAc) a un compuesto de Fórmula VIII y un compuesto de Fórmula VII para obtener una mezcla formada; y (b) añadir un anhídrido de ácido alquilfosfónico (por ejemplo, anhídrido de ácido 2-propilfosfónico) a la mezcla formada de la etapa (a), para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo.

20 En algunas realizaciones, la mezcla formada se puede mantener a una temperatura de 0°C a 35°C durante dicha etapa (a) de adición.

En algunas realizaciones, la reacción comprende las etapas de:

(a) añadir acetato de etilo (EtOAc) a un compuesto de Fórmula VIII y un compuesto de Fórmula VII para obtener una mezcla formada; y

25 (b) añadir un anhídrido de ácido alquilfosfónico a la mezcla formada de la etapa (a), para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo, en el que dicho alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada o cíclica, que está completamente saturada;

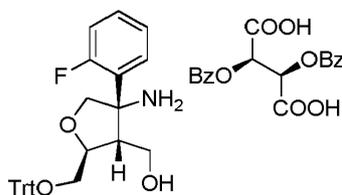
y en la que dicho anhídrido de ácido alquilfosfónico es preferiblemente anhídrido de ácido propanofosfónico o anhídrido de ácido n-propilfosfónico, y

30 en la que dicha mezcla formada se mantiene preferiblemente a una temperatura de 0°C a 35°C durante dicha etapa (a) de adición.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1A-1B presentan cromatogramas típicos de HPLC quiral con la resolución diastereomérica de un tetrahidrofurano de Fórmula II según el Ejemplo 4, parte C.

35 La Figura 2 presenta la estructura cristalina mediante rayos X de del cristal de (2R,3R)-2,3-bis(benzoiloxi)succinato de ((2S,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol:



DESCRIPCIÓN DETALLADA

A. Definiciones

40 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos de manera general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las realizaciones, subrealizaciones, y especies descritas en la presente. Como se utiliza en la presente, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique lo contrario.

Como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra de manera general anteriormente, o como se ejemplifica mediante clases,

- subclases, y especies particulares de la invención. En general, el término “sustituido” se refiere a la sustitución de hidrógeno en una estructura dada por un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado,
- 5 el sustituyente puede ser ya sea el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.
- “Isómeros” se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por lo tanto el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos.
- 10 “Estereoisómeros” se refiere a isómeros que difieren solamente en la disposición de los átomos en el espacio.
- “Diastereoisómeros” se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí.
- “Enantiómeros” se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.
- Los enantiómeros incluyen isómeros “enantioméricamente puros” que comprenden sustancialmente un solo enantiómero, por ejemplo más de o igual a 90%, 92%, 95%, 98%, o 99%, o igual a 100% de un solo enantiómero.
- 15 “Enantioméricamente puro”, como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto, o composición de un compuesto, que comprende sustancialmente un solo enantiómero, por ejemplo más de o igual a 90%, 92%, 95%, 98%, o 99%, o igual a 100% de un solo enantiómero.
- “Estereoméricamente puro”, como se utiliza en la presente, significa un compuesto o composición del mismo que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de diastereómeros, y sustancialmente libre del enantiómero, del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de alrededor de 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente más de alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Véase, por ejemplo, la patente US nº 7.189.715.
- 20 “R” y “S”, como términos que describen isómeros, son descriptores de la configuración estereoquímica en un átomo de carbono sustituido asimétricamente. La designación de un átomo de carbono sustituido asimétricamente como “R” o “S” se realiza mediante la aplicación de las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog, como son bien conocidas para aquellos expertos en la técnica, y descritas en las Reglas para la Nomenclatura de Química Orgánica de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), Sección E, Estereoquímica.
- 25 “Exceso enantiomérico” (ee) de un enantiómero es [(la fracción molar del enantiómero mayor) menos (la fracción molar del enantiómero menor)] x 100.
- “Estable”, como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferiblemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines descritos en la presente. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante por lo menos una semana.
- 30 “Reflujo”, como se utiliza en la presente, se refiere a una técnica en la cual los vapores de un líquido en ebullición se condensan y se devuelven a la mezcla de la cual proceden, típicamente mediante la ebullición del líquido en un recipiente unido a un condensador.
- 35 “Hierro en polvo” o “polvo de hierro” es hierro que tiene un tamaño de partículas promedio menor que 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 50, 250, 500 o 1000 μm . El tamaño de partículas se puede medir utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo tamaño de tamiz, difracción por láser, etc.
- 40 “Polvo fino de cinc” es cinc que tiene un tamaño de partículas promedio menor que 0,001, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15 o 20 μm . “Polvo de cinc” es cinc que tiene un tamaño de partículas promedio menor que 200, 175, 150, 125, o 100 μm . El tamaño de partículas se puede medir utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo tamaño de tamiz, difracción por láser, etc.
- 45
- 50

Un compuesto “orgánico”, como se utiliza en la presente, es un compuesto que contiene carbono. Del mismo modo, un “disolvente orgánico” es un compuesto que contiene carbono que es útil como un disolvente. Un compuesto “inorgánico” es un compuesto que no contiene carbono.

5 “Acido mineral”, como se utiliza en la presente, es el ácido de un compuesto inorgánico. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, ácido clorhídrico (HCl), ácido nítrico (HNO₃), ácido fosfórico (H₃PO₄), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido bórico (B(OH)₃), ácido fluorhídrico (HF), ácido bromhídrico (HBr), ácido perclórico (HClO₄), etc.

10 Un “hidrocarburo” es un compuesto orgánico que consiste en átomos de carbono e hidrógeno. Ejemplos de hidrocarburos útiles como “disolventes de hidrocarburos” incluyen, pero no están limitados a, un “disolvente de hidrocarburo aromático” tales como benceno, tolueno, xilenos, etc., y un “disolvente de hidrocarburo alifático” tales como pentano, hexano, heptano, etc.

Una “amina” o “base de amina”, como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto orgánico que tiene un átomo de nitrógeno básico (R-NR'R’), y puede ser una amina primaria (R-NH₂), secundaria (R-NHR’) o terciaria (R-NR'R’).

15 Una “base fuerte”, como se utiliza en la presente, es un compuesto que es capaz de desprotonar ácidos muy débiles. Ejemplos de bases fuertes incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos, alcóxidos, y amoniaco.

Un “hidróxido” es el anión diatómico comúnmente conocido OH⁻, o una sal del mismo (típicamente una sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo del mismo). Ejemplos de hidróxidos incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de sodio (NaCl), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH), e hidróxido de calcio (CaOH).

20 Un “alcóxido” es RO⁻, la base conjugada de un alcohol. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metóxido, etóxido, y propóxido.

“Ar” o “arilo” se refiere a un resto carbocíclico aromático que tiene uno o más anillos cerrados. Ejemplos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, fenantraceno, bifenilo, y pirenilo.

25 “Heteroarilo” se refiere a un resto cíclico que tiene uno o más anillos cerrados, con uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre) en por lo menos uno de los anillos, en el que por lo menos uno de los anillos es aromático, y en el que el anillo o anillos pueden estar condensados independientemente, y/o puenteados. Ejemplos incluyen, sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, quinoxalinilo, pirrolilo, indazolilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, benzofurilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, tiofenilpirazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, tiazolilo, 2-feniltiazolilo, e isoxazolilo.

30 “Alquilo” o “grupo alquilo”, como se utiliza en la presente, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada, o cíclica que está completamente saturada. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1, 2, o 3, a 4, 5 o 6 átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆). En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 3-4 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono. En aún otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 2-3 átomos de carbono, y en todavía otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-2 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el término “alquilo” o “grupo alquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo, también conocido como carbociclo. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

40 “Alquenilo” o “grupo alquenilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada, o cíclica, que tiene uno o más dobles enlaces. En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-4 átomos de carbono. En aún otras realizaciones, los grupos alquenilo contienen 3-4 átomos de carbono, y en todavía otras realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-3 átomos de carbono. Según otro aspecto, el término alquenilo se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal que tiene dos dobles enlaces, también denominado como “dieno”. En otras realizaciones, el término “alquenilo” o “grupo alquenilo” se refiere a un grupo cicloalquenilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquenilo ejemplares incluyen -CH=CH₂-, -CH₂CH=CH₂ (también denominado como alilo), -CH=CHCH₃-, -CH₂CH₂CH=CH₂-, -CH₂CH=CHCH₃-, -CH=CH₂CH₂CH₃-, -CH=CH₂CH=CH₂-, y ciclobutenilo.

45 “Alcoxi” o “alquiltio”, como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a la cadena principal de carbono a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre (“alquiltio”).

50 “Metileno”, “etileno”, y “propileno”, como se utilizan en la presente, se refieren a los restos bivalentes -CH₂-, -CH₂CH₂-, y -CH₂CH₂CH₂-, respectivamente.

“Etenileno”, “propenileno”, y “butenileno”, como se utilizan en la presente, se refieren a los restos bivalentes -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH=CH₂CH₂-, y -CH₂CH₂CH=CH-, en los que cada grupo etenileno, propenileno, y butenileno puede estar en la configuración cis o trans. En ciertas realizaciones, un grupo etenileno, propenileno, o butenileno puede estar en la configuración trans.

“Alquilideno” se refiere a un grupo hidrocarburo bivalente formado por una sustitución mono- o dialquílica de metileno. En ciertas realizaciones, un grupo alquilideno tiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquilideno tiene 2-6, 1-5, 2-4, o 1-3 átomos de carbono. Tales grupos incluyen propilideno ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), etilideno ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$), e isopropilideno ($\text{CH}_3(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{}$), y similares.

5 “Alquenilideno” se refiere a un grupo hidrocarbonado bivalente que tiene uno o más dobles enlaces formado por una sustitución mono- o dialquénifílica de metileno. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilideno tiene 2-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquenilideno tiene 2-6, 2-5, 2-4, o 2-3 átomos de carbono. Según un aspecto, un alquenilideno tiene dos dobles enlaces. Grupos alquenilideno ejemplares incluyen $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}=\text{}$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{}$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{}$, y $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{}$.

10 “Éster o amida de alquilo de C_{1-6} ” se refiere a un éster de alquilo de C_{1-6} o a una amida de alquilo de C_{1-6} en el que cada grupo alquilo de C_{1-6} es como se definió anteriormente. Tales grupos éster de alquilo de C_{1-6} son de la fórmula (alquilo de C_{1-6})OC(=O)- o (alquilo de C_{1-6})C(=O)O-. Tales grupos amida de alquilo de C_{1-6} son de la fórmula (alquilo de C_{1-6})NHC(=O)- o (alquilo de C_{1-6})C(=O)NH-.

15 “Éster o amida de alqueno de C_{2-6} ” se refiere a un éster de alqueno de C_{2-6} o a una amida de alqueno de C_{2-6} en el que cada grupo alqueno de C_{2-6} es como se definió anteriormente. Tales grupos éster de alqueno de C_{2-6} son de la fórmula (alqueno de C_{2-6})OC(=O)- o (alqueno de C_{2-6})C(=O)O-. Tales grupos amida de alqueno de C_{2-6} son de la fórmula (alqueno de C_{2-6})NHC(=O)- o (alqueno de C_{2-6})C(=O)NH-.

“Halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

20 “Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, “fluorometilo” se refiere a un grupo metilo sustituido con uno o más átomos de fluoro (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo).

“Hidroalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo (-OH).

“Fluorometoxi”, como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo fluorometilo, como se definió anteriormente, unido a la cadena principal de carbono a través de un átomo de oxígeno.

25 “Grupo protector”, como se utiliza en la presente, quiere decir que un resto funcional particular, por ejemplo, O, S, o N, se bloquea temporalmente de modo que se pueda llevar a cabo una reacción de manera selectiva en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, como se detalla en la presente, se utilizan ciertos grupos protectores de oxígeno ejemplares. Grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no están limitados a, grupos enlazados al oxígeno para formar un éter, tales como metilo, metilo sustituido (por ejemplo, Trt (trifenilmetilo), MOM (metoximetilo), MTM (metiltiometo), BOM (benciloximetilo), PMBM o MPM (p-metoxibenciloximetilo), etilo sustituido (por ejemplo, 2-(trimetilsilil)etilo), bencilo, bencilo sustituido (por ejemplo, para-metoxibencilo), sililo (por ejemplo, TMS (trimetilsililo), TES (triethylsililo), TIPS (triisopropilsililo), TBDMS (t-butildimetilsililo), tribencilsililo, TBDPS (t-butildifenilsililo), 2-trimetilsililprop-2-enilo, t-butilo, tetrahidropiraniilo, alilo, etc.

35 En algunas realizaciones, los compuestos se pueden proporcionar como una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables son sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto original y no imparten efectos toxicológicos no deseados. Ejemplos específicos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, hidrofluoruros, hidroclouros, hidrobromuros e hidroyoduros), carboxilatos orgánicos (tales como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos, y citratos), sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y canfosulfonatos), sales de aminoácidos (tales como aspartatos y glutamatos), sales de aminas cuaternarias, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio), y sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio).

45 A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura utilizada para describir grupos o restos químicos como se utilizan en la presente sigue la convención en la que, al leer el nombre de izquierda a derecha, el punto de unión al resto de la molécula está en el lado derecho del nombre. Por ejemplo, el grupo “(alcoxi de C_{1-3})alquilo de C_{1-3} ” está unido al resto de la molécula en el extremo alquilo. Ejemplos adicionales incluyen metoxietilo, en el que el punto de unión está en el extremo etilo, y metilamino, en el que el punto de unión está en el extremo amina.

50 A menos que se indique lo contrario, cuando se describe un grupo mono o bivalente por su fórmula química, incluyendo uno o dos restos de enlace terminales indicados mediante “-”, se entenderá que la unión se lee de izquierda a derecha.

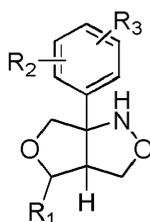
55 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir todas las formas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la

invención. A menos que se establezca lo contrario, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

- 5 Adicionalmente, a menos que se establezca lo contrario, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

B. Compuestos y síntesis química

- 10 Se describen en la presente compuestos de Fórmula I:

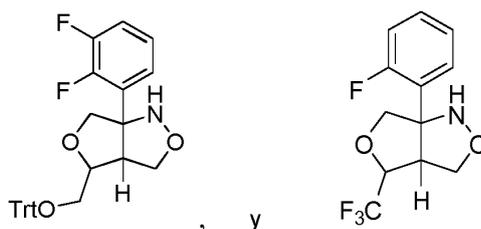


I

en la que:

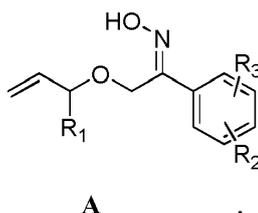
- R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(alquilo de C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y
- 15 R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);
o una sal de los mismos.
- En algunos aspectos, la Fórmula I está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *ortho*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.
- En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.
- 20 En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

Ejemplos de compuestos de Fórmula I incluyen:



También se describen métodos para obtener un compuesto de Fórmula I como se definió anteriormente. En algunos aspectos, el método incluye la etapa de calentar una mezcla que incluye:

- 25 (i) una oxima de Fórmula A:



A

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente para la Fórmula I;

- (ii) hidroquinona; y

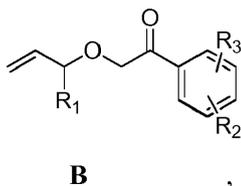
(iii) un disolvente de hidrocarburo (por ejemplo, benceno, tolueno, xilenos, etc.),

a una temperatura de 90, 95, 100, 105, o 110°C, a 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, o 160°C (por ejemplo de 90°C a 160°C, o de 110°C a 140°C, o de 100°C a 120°C, o de 120°C a 140°C),

para obtener dicho compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo.

5 En algunos aspectos, el método incluye la etapa de calentar una mezcla que comprende:

(i) un compuesto de Fórmula B:



en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente;

(ii) un acetato;

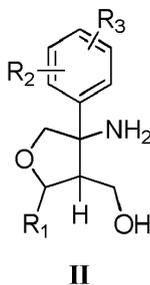
10 (iii) hidroxilamina o una sal de la misma; y

(iv) un disolvente de hidrocarburo (por ejemplo, benceno, tolueno, xilenos, etc.),

a una temperatura de 90, 95, 100, 105, o 110°C, a 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, o 160°C (por ejemplo, de 90°C a 160°C, o de 110°C a 140°C, o de 100°C a 120°C, o de 120°C a 140°C),

para obtener dicho compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo.

15 Además se describen compuestos de Fórmula II:



en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

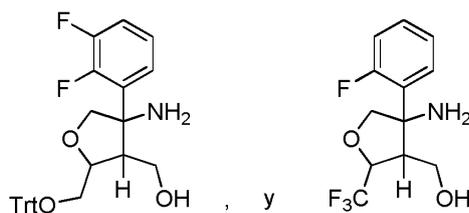
20 o una sal de los mismos.

En algunos aspectos, la Fórmula II está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *ortho*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

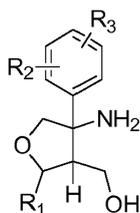
En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

25 Los ejemplos de compuestos de Fórmula II incluyen:



También se describen métodos para obtener un compuesto de Fórmula II:



II

en la que:

5 R_1 es alquilo de C_{1-4} ; y

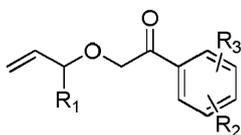
R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o halo;

o una sal del mismo,

que comprende las etapas de:

(a) calentar una mezcla que comprende:

10 (i) una cetona de Fórmula B:



B

en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se proporcionaron anteriormente para la Fórmula II;

(ii) hidroxilamina o una sal de la misma;

15 (iii) una base (por ejemplo, acetato, propionato, una base de amina terciaria tales como trietilamina o dietilisopropilamina, piridina, o una sal de las mismas); y

(iv) un disolvente seleccionado de: agua y un alcohol (por ejemplo, un alcohol de C_{3-8}),

a por lo menos 90 o 100° Celsius (por ejemplo, a ebullición tal como por reflujo) para producir una mezcla calentada,

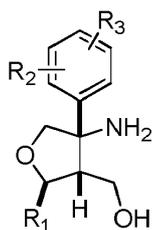
(b) enfriar la mezcla calentada a una temperatura de o por debajo de 60, 50 o 45° Celsius, y después,

20 (c) añadir un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano o un disolvente de éter tales como éter dietílico o metil *tert*-butil éter), un ácido (por ejemplo, un ácido carboxílico tal como ácido acético, o un ácido mineral tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), y cinc (por ejemplo, cinc en polvo o polvo de cinc) a la mezcla, en el que dicha mezcla se mantiene a o por debajo de 60, 50 o 45 grados Celsius (por ejemplo, entre 25, 30 o 35, y 45, 50 o 60 grados Celsius) durante dicha adición,

25 para obtener dicho compuesto de Fórmula II.

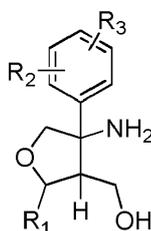
En algunos aspectos, el calentamiento se lleva a cabo durante por lo menos 30 horas.

También se describe un método para obtener un compuesto estereoquímicamente puro de la Fórmula IIa:

**IIa**

en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se proporcionaron anteriormente para la Fórmula II, o una sal del mismo, que incluye las etapas de:

(a) añadir una mezcla de estereoisómeros del compuesto de Fórmula II:

**II**

5

en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se proporcionaron anteriormente,

10

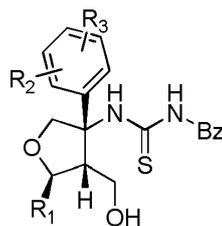
a un disolvente (por ejemplo, un alcohol tales como etanol o isopropanol, o una mezcla tales como una mezcla de tolueno - acetonitrilo, una mezcla de tolueno - acetona, una mezcla de tolueno - tetrahidrofurano, o una mezcla de alcohol - agua), disolvente el cual incluye un compuesto de ácido carboxílico quiral (por ejemplo, ácido D-dibenzoil-tartárico, ácido L-dibenzoil-tartárico, ácido D-ditoluil-tartárico, y ácido L-ditoluil-tartárico, etc.) para formar una mezcla de sales diastereoméricas del compuesto de Fórmula II; y posteriormente

(b) cristalizar una sola sal diastereomérica formada del compuesto de Fórmula II, para obtener el compuesto estereoquímicamente puro de Fórmula IIa, o una sal del mismo.

15 En algunos aspectos, el compuesto estereoquímicamente puro tiene más de alrededor de 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más de alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferentemente más de alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferentemente más de alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

25 En algunos aspectos, la etapa de cristalización se lleva a cabo mediante el enfriamiento de la mezcla de sales diastereoméricas del compuesto de Fórmula II (por ejemplo, a una temperatura de 40, 45, 50, 55, o 60°C a 80, 90, 100, o 110°C, a una temperatura de -10, -5, 0, 5, o 10°C a 15, 20, 29, o 35°C).

Además se describen compuestos de Fórmula III:

**III**

en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

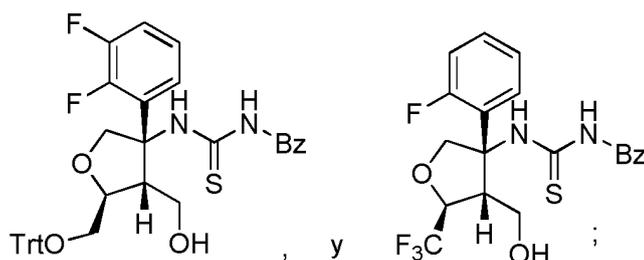
o una sal de los mismos.

5 En algunos aspectos, la Fórmula III está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *orto*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

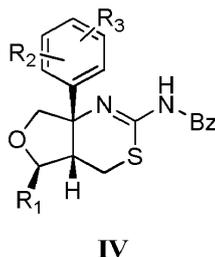
En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

Ejemplos de compuestos de Fórmula III incluyen:



10 También se describen compuestos de Fórmula IV:



en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

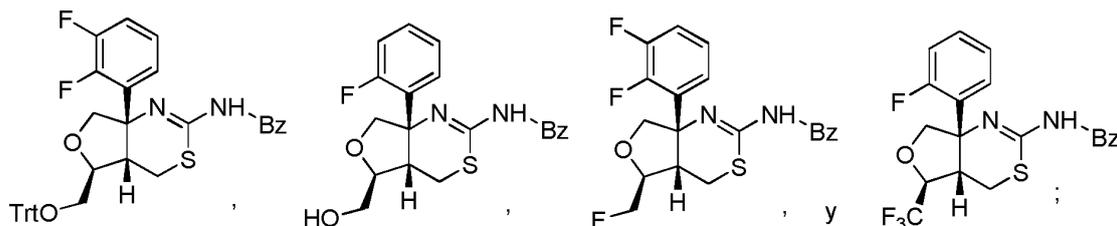
15 o una sal de los mismos.

En algunos aspectos, la Fórmula IV está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *orto*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

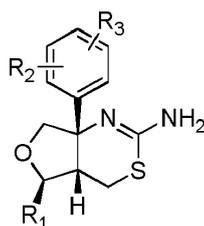
En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

20 Ejemplos de compuestos de Fórmula IV incluyen:



Además se describen compuestos de Fórmula V:



V

en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

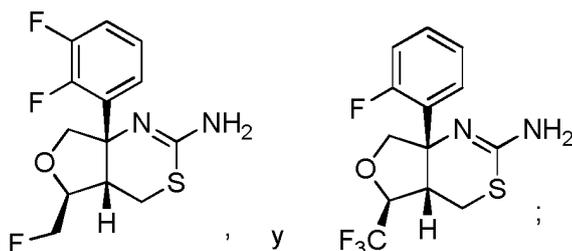
5 o una sal de los mismos.

En algunos aspectos, la Fórmula V está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *orto*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

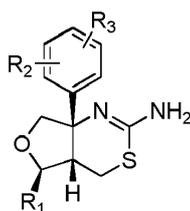
En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

10 Ejemplos de compuestos de Fórmula V incluyen:



También se describen métodos para obtener un compuesto de Fórmula V:



V

en la que:

15 R₁ es alquilo de C₃₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

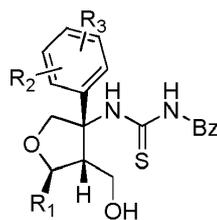
R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo;

o una sal del mismo,

que comprende las etapas de:

20 (a) proporcionar una mezcla de

(i) un compuesto de Fórmula III,



III

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se proporcionaron anteriormente para la Fórmula V;

(ii) una base de amina (por ejemplo, piridina o una piridina sustituida tal como colidina); y

5 (iii) un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo aromático, tolueno, xilenos, benceno, diclorometano, etc.),

en el que dicha mezcla está a una temperatura de o por debajo de 0° Celsius,

(b) hacer reaccionar la mezcla con anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de 4-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo o anhídrido de metanosulfonilo, y posteriormente,

(c) añadir:

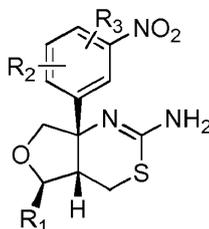
10 (i) un alcohol (por ejemplo, propanol, tal como 2-propanol); y

(ii) una base, tal como una base fuerte seleccionada de: un hidróxido, un alcóxido, y amoníaco,

para obtener dicho compuesto de Fórmula V.

En algunos aspectos, la etapa de reacción se lleva a cabo a una temperatura de -15, -10, o -5, a 0° Celsius.

También se describen compuestos de Fórmula VI:



VI

15

en la que:

R₁ es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o -(C₁₋₆)-OR', en el que R' es un grupo protector de oxígeno; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

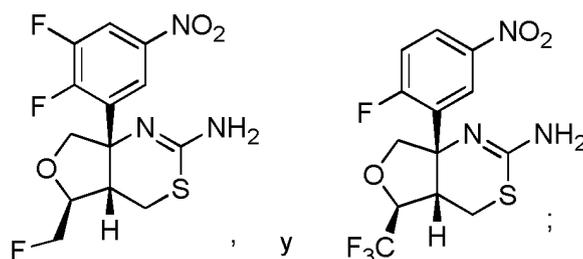
o una sal de los mismos.

20 En algunos aspectos, la Fórmula VI está sujeta a la condición de que cuando uno de R₂ o R₃ es *ortho*-fluoro, y el otro es hidrógeno, R₁ no es -CH₂F.

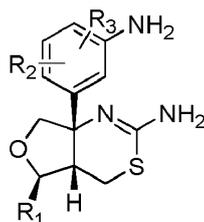
En algunos aspectos, R₁ es trifluorometilo, hidroximetilo, monofluorometilo, o trifenilmetoximetilo.

En algunos aspectos, R₂ es fluoro, y/o R₃ es hidrógeno o fluoro.

Ejemplos de compuestos de Fórmula VI incluyen:



La presente invención proporciona compuestos de Fórmula VII:



VII

en la que:

5 R_1 es alquilo de C_{1-4} ; y

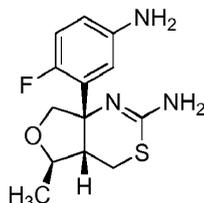
R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro);

o una sal de los mismos.

En algunas realizaciones, R_1 es metilo.

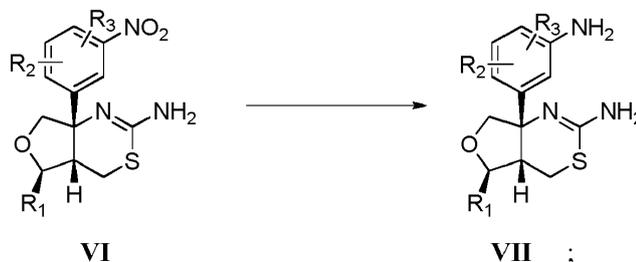
En algunas realizaciones, R_2 es fluoro, y/o R_3 es hidrógeno o fluoro.

10 Ejemplos de un compuesto de Fórmula VII incluyen:



La presente invención también proporciona métodos para obtener un compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo, que incluyen la etapa de:

15 reducir un compuesto de Fórmula VI para formar un compuesto de Fórmula VII, como se muestra a continuación:



en las que:

R_1 es alquilo de C_{1-4} ; y

R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o halo.

20 En algunas realizaciones, R_2 es fluoro, y/o R_3 es hidrógeno o fluoro.

En algunas realizaciones, la reducción del compuesto de Fórmula VI para formar el compuesto de fórmula VII puede incluir una o más de las etapas de:

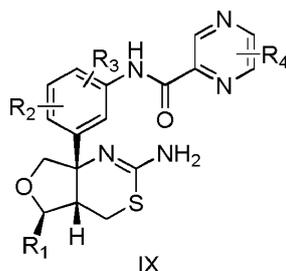
- (a) añadir hierro en polvo a un disolvente de carbinol para formar una mezcla de los mismos;
- (b) añadir ácido clorhídrico (HCl) (por ejemplo, HCl concentrado) a la mezcla de la etapa (a);
- 5 (c) calentar la mezcla de la etapa (b) hasta una temperatura de 31, 40 o 50°C hasta 65, 70, 75, 80, 85°C, o hasta el punto de ebullición de la mezcla de la etapa (b) (por ejemplo, durante 0-4 horas) para formar una mezcla calentada; y
- (d) añadir el compuesto de Fórmula VI, o una sal del mismo, a la mezcla calentada de la etapa (c).

En algunas realizaciones, el método incluye además las etapas de:

- 10 (e) enfriar la mezcla de la etapa (d) hasta una temperatura de entre 10 y 30°C para formar una mezcla enfriada; y
- (f) opcionalmente, agitar la mezcla enfriada (por ejemplo, durante 0-4 horas).

En algunas realizaciones, el HCl se proporciona en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en: una cantidad de HCl estequiométrica con respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula VI; y una cantidad de HCl en exceso molar con respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula VI.

La presente invención proporciona además métodos para obtener un compuesto de Fórmula IX:

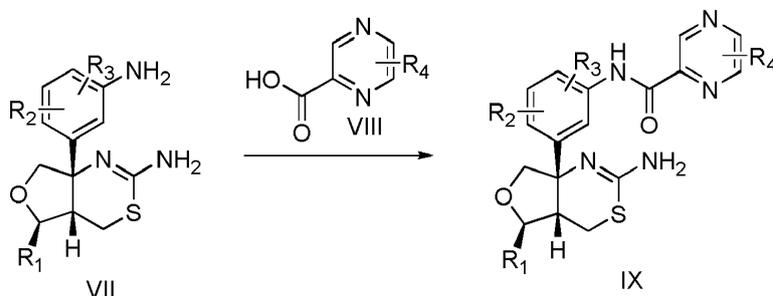


en la que:

- R₁ es alquilo de C₁₋₄; y
- 20 R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno; y
- R₄ es haloalquilo de C₁₋₆;

o una sal del mismo;

que incluyen la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VII con un ácido pirazincarboxílico de Fórmula VIII:



25 en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se proporcionan anteriormente, para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la reacción puede incluir una o más de las etapas de:

- 30 (a) añadir cloruro de tionilo a una disolución que comprende un compuesto de Fórmula VIII en un disolvente para obtener una mezcla formada; y

(b) añadir un compuesto de Fórmula VII a la mezcla formada de la etapa (a), para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la disolución que comprende el compuesto de Fórmula VIII en un disolvente se enfría antes de o durante la etapa (a) de adición (por ejemplo, a una temperatura de 0 a 25°C).

- 5 En algunas realizaciones, el disolvente puede incluir N,N'-dimetilimidazolin-2-ona, tolueno, cloruro de metileno, dimetilformamida, N-metilpirrolidina, o dimetilacetamida.

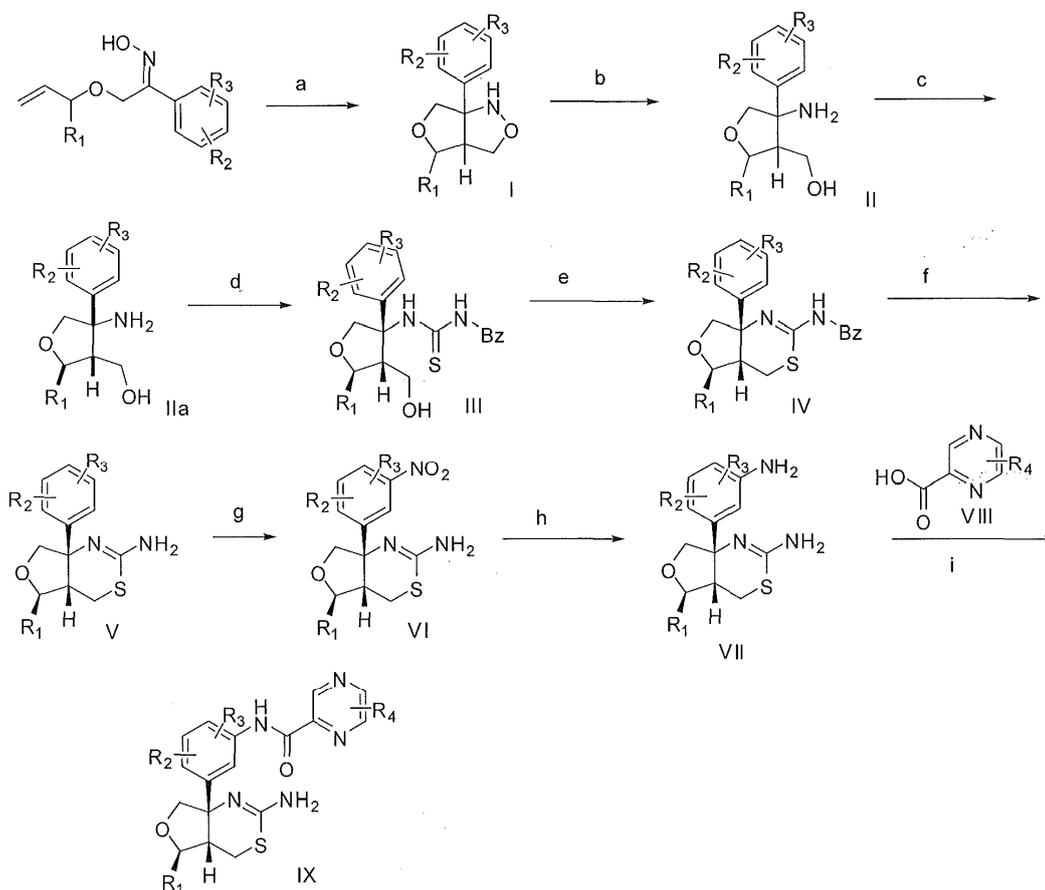
En algunas realizaciones, la reacción puede incluir una o más de las etapas de:

(a) añadir acetato de etilo (EtOAc) a un compuesto de Fórmula VIII y un compuesto de Fórmula VII para obtener una mezcla formada; y

- 10 (b) añadir un anhídrido de ácido propanofosónico (por ejemplo, [®]T3P, Archimica, Alemania) a la mezcla formada de la etapa (a), para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la mezcla formada se puede mantener a una temperatura de 0°C a 35°C durante dicha etapa (a) de adición.

- 15 Estos compuestos, o sales de los mismos, así como los métodos de obtención, son útiles en métodos de síntesis de derivados de aminodihidrotiazina condensados, tal como el método proporcionado a continuación en el Esquema I.



Esquema I

- 20 A fin de que la invención descrita en la presente se pueda entender de manera más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son solamente para fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de esta invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

General: La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando Biotage SP4. La eliminación del disolvente se llevó a cabo utilizando ya sea un evaporador rotatorio Büchii o un evaporador centrífugo Genevac. La LC/MS preparativa se llevó a cabo utilizando un autopurificador Waters y una columna XTerra MS C18, 5 micrómetros, 19 x 100 mm

bajo condiciones de fase móvil ácida. Los espectros de RMN se registraron utilizando un espectrómetro Varian 400 MHz.

- 5 Cuando el término “inerte” se utiliza para describir un reactor (por ejemplo, un recipiente de reacción, matraz, reactor de vidrio, y similares), se quiere decir que el aire en el reactor se ha reemplazado por un gas inerte esencialmente libre de humedad o seco, (tal como nitrógeno, argón, y similar). El término “equivalente” (abreviatura: eq.), como se utiliza en la presente, describe la estequiometría (relación molar) de un reactivo o un compuesto reaccionante en comparación con un material de partida preestablecido. El término “peso” (abreviatura: peso) como se utiliza en la presente, corresponde a la relación de la masa de una sustancia o un grupo de sustancias en comparación con la masa de un componente químico particular de una reacción o purificación referenciada específicamente en los ejemplos a continuación. La relación se calcula como: g/g, o kg/kg. El término “volumen” (abreviatura: vol), como se utiliza en la presente, corresponde a la relación del volumen de una sustancia dada o un grupo de sustancias a la masa o el volumen de un componente químico preestablecido de una reacción o purificación. Las unidades utilizadas en la ecuación implican armonizar órdenes de magnitud. Por ejemplo, una relación se calcula como: ml/ml, ml/g, l/l o l/kg.
- 10
- 15 Los métodos generales y experimentos para preparar compuestos de la presente invención se exponen a continuación. En ciertos casos, un compuesto particular se describe a título de ejemplo. Sin embargo, se apreciará que en cada caso una serie de compuestos de la presente invención se preparó según los esquemas y experimentos descritos a continuación.

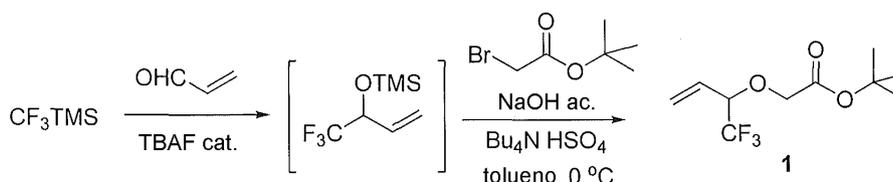
Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente:

| Abreviatura | Definición |
|------------------------------------|--|
| TMS | Trimetilsililo |
| TBAF | Fluoruro de tetrabutilamonio |
| NaOH | Hidróxido de sodio |
| Bu ₄ N HSO ₄ | Hidrogenosulfato de tetrabutilamonio |
| THF | Tetrahidrofurano |
| rt | Temperatura ambiente |
| h | Hora(s) |
| NaCl | Cloruro de sodio |
| HCOOH | Ácido fórmico |
| V | Volúmenes |
| peso | Pesos |
| CDI | N,N-carbonildiimidazol |
| DCM | Diclorometano |
| Ac | Acuoso |
| Sat. | Saturada |
| HCl | Ácido clorhídrico |
| HRMS | Espectrometría de masas de alta resolución |
| nBuLi | n-butil-litio |
| NH ₄ Cl | Cloruro de amonio |
| MeOH | Metanol |
| EtOAc | Acetato de etilo |
| NaHCO ₃ | Bicarbonato de sodio |

| | |
|--------------------|---|
| M | Molar (moles/litro) |
| T | Temperatura |
| MTBE | Metil <i>terc</i> -butil éter |
| TLC | Cromatografía de capa fina |
| N | Normal (equivalentes por litro) |
| iPrMgBr | Bromuro de isopropilmagnesio |
| LiCl | Cloruro de litio |
| NaOAc | Acetato de sodio |
| NH ₄ OH | Hidróxido de amonio |
| HPLC | Cromatografía de líquidos de altas prestaciones |
| ee | Exceso enantiomérico |
| DMI | 1,3-dimetil-2-imidazolidinona |
| UV | Ultravioleta |
| RRT | Tiempo de retención relativo |
| OROT | Rotación óptica |
| Bz | Benzoílo |
| ®T3P (Archimica) | Anhídrido de ácido <i>n</i> -propilfosfónico |

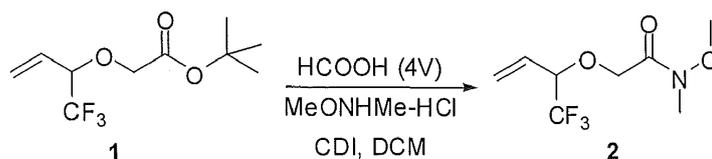
A. Preparación de compuestos de hexahidrofuroisoxazoles de Fórmula I (para referencia)

Ejemplo 1: Preparación de 6a-(2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro-[3,4-c]isoxazol.



- 5 2-(1,1,1-Trifluorobut-3-en-2-iloxi)acetato de *terc*-butilo. Una vasija de reacción se cargó con tolueno (3,2 l), THF (0,60 l) y acroleína (0,40 l, 5,985 moles) a rt bajo nitrógeno. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (1,003 kg, 7,059 moles) a 17°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 2,5°C, y se añadió TBAF (0,01 M en THF, 0,400 l, 0,004 moles) durante 2 horas. Durante la adición de TBAF, la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta 65°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y después de 2 h, se añadió hidrogenosulfato de tetra-*n*-butilamonio (0,171 kg, 0,503 moles), seguido de bromoacetato de *terc*-butilo (0,987 kg, 5,064 moles). Se añadió hidróxido de sodio (50% en peso en agua, 4,2 kg, 52,6 moles) durante 2 h, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Después de 2 h a 0-5°C, a la mezcla de reacción se añadió agua (2,9 l) y metil *terc*-butil éter (6,0 l). La fase ac. se extrajo una vez más con metil *terc*-butil éter (6,0 l). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl ac. al 14% (3 x 1,6 l). Los orgánicos se concentraron a vacío para producir el compuesto **1** del título como un aceite (1,150 kg, 94,5%), que se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

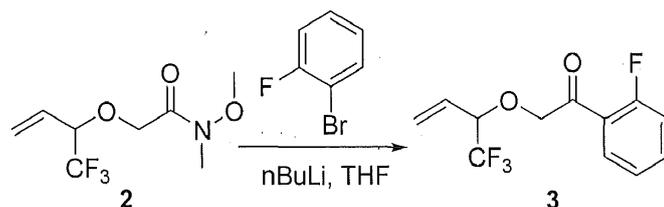
2-(1,1,1-Trifluorobut-3-en-2-iloxi)acetato de *terc*-butilo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,86 - 5,74 (m, 1H), 5,59 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,11 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168,51, 128,49 (d, *J* = 1,7 Hz), 123,86, 123,71 (c, *J* = 281,8 Hz), 82,22, 78,67 (c, *J* = 31,5 Hz), 66,60, 28,02.



5 *N*-Metoxi-*N*-metil-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)acetamida. A un reactor que contiene 2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)acetato de *terc*-butilo 1 (1,150 kg, 4,788 moles) se añadió ácido fórmico (6,2 kg) a rt. La mezcla de reacción se calentó hasta 55-60°C durante 4-5 horas. El ácido fórmico se evaporó a vacío (T = 40-45°C) y se añadió tolueno (2 x 3,0 l). Al residuo se añadió CH₂Cl₂ (2,0 l), y se concentró adicionalmente a vacío. Al residuo resultante se añadió CH₂Cl₂ (4,6 l), y la disolución se enfrió hasta 0°C, seguido de *N,N*-carbonildiimidazol (1,05 kg), 6,49 moles) en cinco porciones. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió hidrocioruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,67 kg, 6,72 moles) en porciones, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se calentó hasta rt y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 3,2°C, y se cargó imidazol (100,7 g, 1,48 moles) en dos porciones. La mezcla de reacción se calentó hasta rt, y se añadió agua (1,4 kg), seguido de metil *terc*-butil éter (14,0 l). La fase orgánica se lavó con HCl ac. 2,0 N (1,0 l y 0,7 l), seguido de NaHCO₃ ac. sat. (1,2 l) y NaCl ac. sat. (1,20 l). Los orgánicos se concentraron para producir el compuesto 2 del título como un aceite (0,95kg, 87,2%).

15 *N*-Metoxi-*N*-metil-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)acetamida: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,85 - 5,76 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,08 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, cdcl₃) δ 169,9*, 163,4*, 128,61, 123,87 (d, *J* = 282,0 Hz), 123,82, 78,54 (c, *J* = 31,3 Hz), 66,12, 61,52, 60,56, 36,20, 32,24. Nota: este compuesto es una mezcla 3:1 de rotámeros enlazados a amida. *Desplazamientos químicos carbonílicos estimados indirectamente a través de HMBC ¹H-¹³C (correlación heteronuclear multienlace).

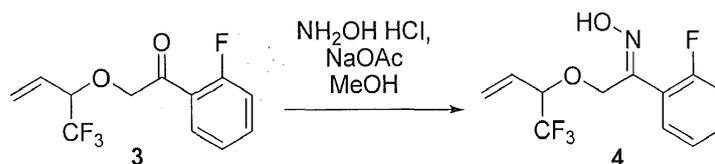
20 HRMS Calculado para C₈H₁₂F₃NO₃ [M+H]⁺ 228,0848; encontrado 228,0836.



25 1-(2-Fluorofenil)-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)etanona. A una disolución de 1-bromo-2-fluorobenceno (0,967 kg, 5,527 moles) en THF (6,2 l) a -75°C, se añadió *n*-butil-litio (2,50 M en hexano, 2,09 l, 5,22 moles), mientras se mantiene la temperatura por debajo de -65°C (aprox. 100 min.). Después de 15 minutos, se añadió una disolución de *N*-metoxi-*N*-metil-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)acetamida 2 (0,949 kg, 4,178 moles) en THF (1,6 l), mientras se mantiene temperatura por debajo de -65°C (aprox. 70 min.). Después de 2,5 h a -78°C, la reacción se paralizó mediante adición de NH₄Cl ac. sat. (3,0 l) y metil *terc*-butil éter (9,0 l). La mezcla de reacción se calentó hasta rt, y la fase ac. se extrajo de nuevo con metil *terc*-butil éter (2,5 l). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl ac. sat. (2 x 0,3 l) y se concentraron a vacío para producir el compuesto 3 del título como un aceite (1,007 kg, 80,0%).

35 1-(2-Fluorofenil)-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)etanona: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 5,86 (ddd, *J* = 17,5, 10,4, 7,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 20,5, 13,8 Hz, 2H), 4,91 - 4,76 (m, 2H), 4,39 (dc, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 193,55, 162,14 (d, *J*_{CF} = 254,1 Hz), 135,36 (d, *J*_{CF} = 9,2 Hz), 130,62 (d, *J*_{CF} = 3,2 Hz), 128,49, 124,85 (d, *J*_{CF} = 3,3 Hz), 123,89, 122,93, 122,72 (d, *J*_{CF} = 24,5 Hz), 116,50 (d, *J*_{CF} = 23,7 Hz), 78,97 (c, *J*_{CF} = 31,4 Hz), 74,56 (d, *J*_{CF} = 12,4 Hz).

HRMS Calculado para C₁₂H₁₀F₄O₂ [M+H]⁺ 263,0695; encontrado 263,0709.



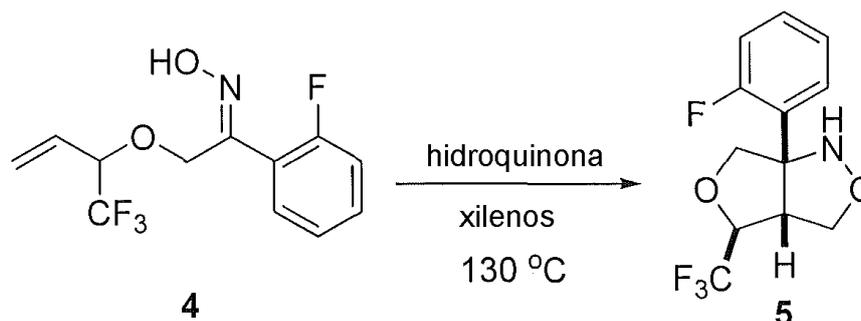
40 Oxima de 1-(2-fluorofenil)-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)etanona. A un reactor se añadió hidrocioruro de hidroxilamina (0,34 kg, 4,95 moles), acetato de sodio (0,47 kg, 5,70 moles) y MeOH (2,68 l). A esta suspensión se cargó una disolución de 1-(2-fluorofenil)-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)etanona 3 (0,998 kg, 3,806 moles) en MeOH (1,8 l), y la mezcla de reacción se calentó hasta 40-50°C. Al terminar (aprox. 2 h), la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, y se filtró sobre Celite (0,5 en peso) y se aclaró con EtOAc (3,0 l). El filtrado se concentró a vacío, y al residuo resultante se añadió metil *terc*-butil éter (6,3 l), agua (0,94 l) y NaHCO₃ ac. sat. (2,5 l). La fase orgánica se

lavó una vez con agua (1,6 l) y NaCl ac. sat. (0,1 l). La fase orgánica se concentró a vacío para producir el compuesto **4** del título como un aceite (1,03 kg, 95,0%).

5 Oxima de 1-(2-fluorofenil)-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)etanona: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 7,06 (m, 2H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,54 - 5,40 (m, 2H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 12,6 Hz, 0,5H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 0,5H).

HRMS Calculado para C₁₂H₁₁F₄NO₂ [M+H]⁺ 278,0804; encontrado 278,0780.

Nota: La oxima **4** existe como un equilibrio de isómeros estructurales, que da cuenta de todos los valores menores que el número entero.

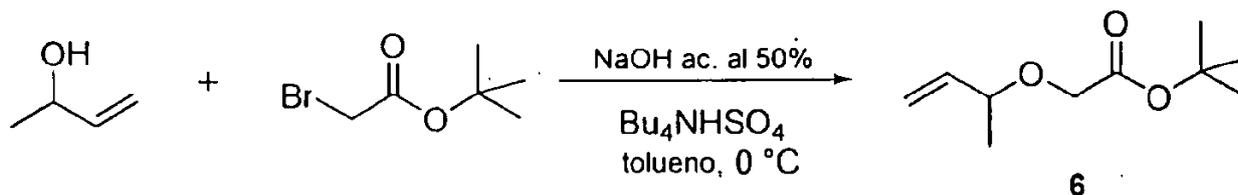


10 6a-(2-Fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol. A una disolución de oxima de 1-(2-fluorofenil)-2-(1,1,1-trifluorobut-3-en-2-iloxi)etanona **4** (1,085 kg, 3,328 moles) en xilenos (6,9 l) se añadió hidroquinona (86,2g, 0,8 moles) a rt. La disolución se calentó hasta 128°C (temperatura interna) durante 18 h. La disolución se enfrió hasta rt, y se añadieron hexanos (7,0 l), seguido de HCl ac. 4,0 M (2,4 l). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y se filtró. Al sólido se añadieron agua (2,0 l), metil *tert*-butil éter (7,0 l) y NaOH ac. al 25% en peso (0,4 l). La capa ac. se extrajo una vez con metil *tert*-butil éter (7,0 l), los orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl ac. al 27% (2,0 l), y se concentraron a vacío hasta un aceite negro **5** (512,0 g, 56%).

20 6a-(2-Fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,19 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 11,9, 8,2, 1,0 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 20,2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160,59 (d, *J*_{CF} = 247,0 Hz), 130,50 (d, *J*_{CF} = 8,7 Hz), 128,72, 124,69 (d, *J*_{CF} = 3,3 Hz), 124,45 (c, *J*_{CF} = 281,8 Hz), 124,43 (d, *J*_{CF} = 11,9 Hz), 116,66 (d, *J*_{CF} = 22,7 Hz), 83,70 (c, *J*_{CF} = 32,1 Hz), 78,17 (d, *J*_{CF} = 3,1 Hz), 77,63, 54,53.

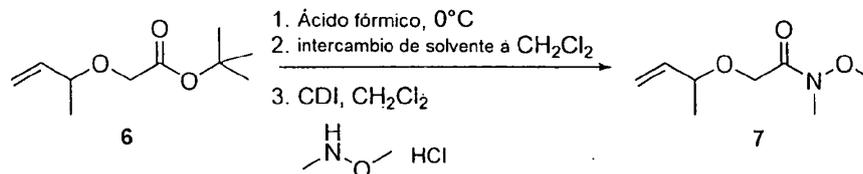
HRMS Calculado para C₁₂H₁₁F₄NO₂ [M+H]⁺ 278,0804; encontrado 278,0802.

Ejemplo 2: Preparación de 6a-(2-fluorofenil)-4-metilhexahidrofuro[3,4-c]isoxazol



25 2-(But-3-en-2-iloxi)acetato de *tert*-butilo: Un reactor se cargó con hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,17 pesos, 0,10 eq.) y tolueno (2,6 pesos, 3,0 V). La mezcla se agitó y se enfrió hasta 0-5°C. Mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 10°C, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50% en peso (4,5 pesos, 3,0 V, 10,5 eq; hidróxido de sodio al 50% en peso obtenido de hidróxido de sodio al 2,25 en peso de y agua al 2,25 en peso), seguido de 3-buten-2-ol (0,45 pesos, 0,53 V, 1,20 eq.). La mezcla se agitó a 0-10°C durante 15 minutos. Se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (1,0 peso, 1,00 eq.), mientras se mantiene la temperatura interna entre 0-10°C. Tras la adición, la mezcla se agitó entre 0-5°C durante 1 h y se monitorizó para terminar la consumición de bromoacetato de *tert*-butilo (diana >98% de conversión). El reactor se cargó con agua (3,0 pesos, 3,0 V) y MTBE (4,4 pesos, 6,00 V), y se calentó hasta 20-25°C. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y después se dejó repartir. La capa orgánica se lavó con agua (1,5 pesos, 1,5 V). La capa orgánica se concentró a presión reducida (T < 40°C y no menor que 15 torr o 20 mbares). Se añadieron heptano (1,0 peso, 1,5 V) y MTBE (1,1 en peso, 1,5 V). La disolución se filtró para eliminar partículas, y se aclaró con heptano:MTBE adicional si es necesario, para aclarar el producto. La disolución se devolvió al reactor y se concentró a presión reducida para dar **6** (0,91 en peso, 95,0%) como un aceite con menos de 1 volumen de disolvente.

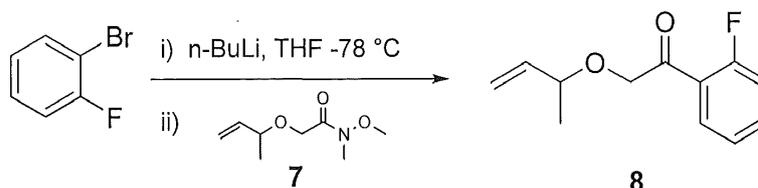
2-(But-3-en-2-iloxi)acetato de terc-butilo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,78 - 5,66 (m, 1H), 5,23 - 5,12 (m, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 3H), 1,47 (s, 11H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169,87, 139,30, 116,72, 81,20, 77,53, 65,83, 28,04, 27,92, 21,08.



5 2-(But-3-en-2-iloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida: Un reactor se cargó con la disolución toluénica de 6 (1,0 peso, 1,0 V), y se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió ácido fórmico (4,84 pesos, 4,0 V, 19,2 eq.), mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 10°C. Tras añadir ácido fórmico, la mezcla se calentó hasta 35-40°C durante tres horas. La reacción se monitorizó hasta la consumición de 6 (>90% de conversión). Al terminar, el ácido fórmico se eliminó a vacío a 45°C. El ácido fórmico residual se eliminó mediante dos destilaciones azeotrópicas con tolueno
10 (2,0-2,50 pesos, 2,3-3,0 V) a 45°C a vacío para dar un ácido bruto (0,67 pesos, 95%).

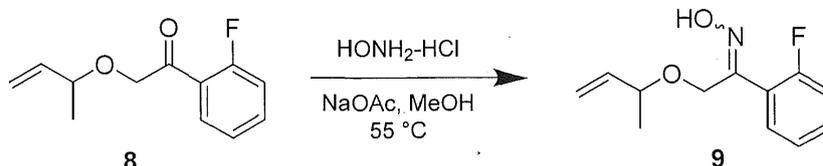
El ácido bruto se disolvió en diclorometano (5,3 pesos, 4,0 V) y se enfrió a 0°C. A la disolución se añade N,N-carbonildiimidazol (1,15 pesos, 1,28eq) en 5-7 porciones, manteniendo la temperatura de la reacción entre 0-10°C. Nota: Se produce evolución de gas durante la reacción. Al terminar la adición de N,N-carbonildiimidazol, la mezcla se calentó hasta 15-20°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar entonces hasta 0-5°C. Se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,71 en peso, 1,33 eq.) en porciones, manteniendo la reacción entre 0-10°C. Después de que la adición está terminada, la mezcla de reacción se calentó hasta 15-20°C. La reacción se monitorizó para terminar la consumición del ácido intermedio (>98% de conversión). El reactor se cargó con agua (1,2 pesos, 1,2 V) a 0-10°C y después MTBE (9,1Wt), 12,3V). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y después se dejó repartir. La capa acuosa se separó, la capa orgánica combinada se lavó entonces con HCl 2N (1,8 pesos, 1,8 V), (se comprueba el pH para asegurarse de que está entre 1-3 o se comprueba la capa orgánica mediante TLC para asegurarse de que se elimina el material polar por debajo del producto. Se carga más 2N HCl si es necesario). La capa acuosa se separó, los orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (NaHCO₃, 0,1 en peso y agua, 1,1 en peso, 1,2 V) y después NaCl al 20% en agua (1,2 pesos, 1,2 V). La fase orgánica se concentró a presión reducida. Se añadió THF anhidro (1,33 pesos, 1,50 V), y la disolución se filtró para eliminar las partículas, enjuagando con THF anhidro adicional si es necesario para aclarar el producto. La disolución de THF se devolvió al reactor, y se concentró a presión reducida para dar 7 (0,73 pesos, 75,0%) como un aceite.

2-(But-3-en-2-iloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,80 - 5,70 (m, 1H), 5,21 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139,62, 116,73, 77,49, 65,34, 61,44, 32,36, 21,25,



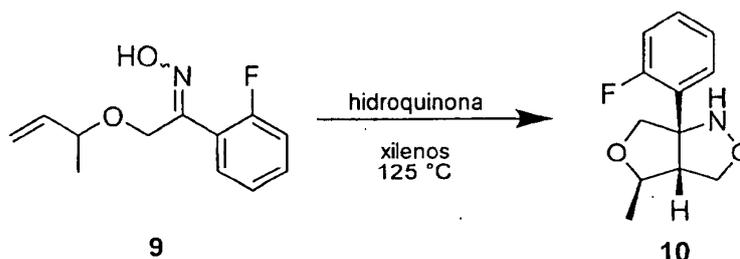
2-(But-3-en-2-iloxi)-1-(2-fluorofenil)etanona. Un reactor se cargó con 1-bromo-2-fluorobenceno (1,31 en peso, 1,30 eq.) y THF anhidro (7,60 pesos, 8,6 V). La mezcla de reacción se enfrió hasta por debajo de -70°C. Se añadió n-butil-litio 2,5 M en hexanos (1,94 pesos, 2,89 V, 1,25 eq.), mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de -60°C. Al terminar la adición, la mezcla se agitó a una temperatura por debajo de -60°C durante 15 minutos, y después se añadió una disolución de la amida 7 (1,0 peso, 1,0 eq.) en THF (1,9 pesos, 2,2 V), mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de -60°C. Tras agitar la reacción durante 60 minutos, la reacción se monitorizó para terminar la consumición de amida 7 (>90% de conversión). El reactor se cargó con cloruro de amonio acuoso al 20% en peso (1,0 peso, 1,0 V), y se calentó hasta 20-25°C. La mezcla se transfirió a una vasija de tratamiento que contiene en peso cloruro de amonio acuoso al 20% adicional (3,0 pesos, 3,0 V). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después la agitación se detuvo, y las fases se separaron. La capa acuosa inferior se devolvió al reactor. Se cargó MTBE (4,45 pesos, 6,0 V). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y después se dejó repartir. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con cloruro de sodio acuoso al 25% en peso (4,75 pesos, 4,75 V). La fase orgánica se concentró a presión reducida (T < 40°C). Se añadió THF anhidro (1,78 pesos, 2,0 V), y la mezcla se filtró para eliminar las partículas, enjuagando con THF anhidro adicional si es necesario, para aclarar el producto. La disolución de THF se devolvió al reactor y se concentró a presión reducida para dar la cetona 8 (0,8 pesos, 73,0 %) como un aceite.

2-(But-3-en-2-iloxi)-1-(2-fluorofenil)etanona: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,24 (dt, $J = 14,6, 3,8$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 11,0, 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 17,3, 1,3$ Hz, 1H), 5,17 (dd, $J = 10,3, 0,8$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 18,1, 3,2$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 18,1, 3,4$ Hz, 1H); 4,00 (dc, $J = 12,9, 6,4$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195,24 (d, $J_{\text{CF}} = 5,3$ Hz), 162,03 (d, $J_{\text{CF}} = 253,9$ Hz), 139,42, 134,86 (d, $J_{\text{CF}} = 8,9$ Hz), 130,64 (d, $J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz), 124,67 (d, $J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz), 123,57 (d, $J_{\text{CF}} = 15,3$ Hz), 116,89, 116,45 (d, $J_{\text{CF}} = 23,7$ Hz), 77,93, 74,11 (d, $J_{\text{CF}} = 11,2$ Hz), 21,19.



Oxima de 2-(but-3-en-2-iloxi)-1-(2-fluorofenil)etanona. Un reactor se cargó con la cetona **8** bruta (1,0 peso, 1,0 eq.), hidrocloreto de hidroxilamina (0,43 pesos, 1,30 eq.), acetato de sodio (0,59 pesos, 1,50 eq.), y metanol (4,6 pesos, 5,8 V). La mezcla se calentó hasta entre 50-55°C, y después la agitación se continuó durante 1-2 h. La reacción se monitorizó hasta la consumición de la cetona **8** (>95% de conversión). La mezcla se enfrió hasta 15-20°C, después la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos. Los sólidos se aclararon con acetato de etilo hasta que el producto es transparente (3,6 pesos, 4,0 V). Los filtrados se devolvieron al reactor y se concentraron a presión reducida ($T < 40^\circ\text{C}$). Se cargaron MTBE (5,9 pesos, 8,0 V) y agua (1,0 peso, 1,0 V). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y después se repartió. La fase orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso al 10% en peso (3,2 pesos, 3,2 V), agua (2,0 pesos, 2,0 V), y finalmente cloruro de sodio acuoso al 25% en peso (1,0 peso, 1,0 V). La fase orgánica se concentró a presión reducida ($T < 40^\circ\text{C}$). Se añadió THF anhidro (1,78 pesos, 2,0 V), y la mezcla se filtró para eliminar las partículas, enjuagando con THF anhidro adicional si es necesario, para aclarar el producto. La disolución de THF se devolvió al reactor y se concentró a presión reducida para dar la oxima de **9** (0,8-1,2 pesos, 90,0%) como un aceite.

Oxima de 2-(but-3-en-2-iloxi)-1-(2-fluorofenil)etanona: RMN ^1H (500 MHz, cdcl_3) δ 7,45 (ddd, $J = 9,2, 6,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,20 - 7,03 (m, 2H), 5,73 - 5,58 (m, 1H), 5,21 - 5,05 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, cdcl_3) δ 160,68 (d, $J_{\text{CF}} = 249,9$ Hz), 159,13 (d, $J_{\text{CF}} = 249,1$ Hz), 156,42, 151,80, 139,39, 130,78 (d, $J_{\text{CF}} = 8,2$ Hz), 130,67 (d, $J_{\text{CF}} = 8,4$ Hz), 130,27 (d, $J_{\text{CF}} = 3,7$ Hz), 129,77 (d, $J_{\text{CF}} = 4,2$ Hz), 123,96 (d, $J_{\text{CF}} = 3,5$ Hz), 123,86 (d, $J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz), 122,51 (d, $J_{\text{CF}} = 14,1$ Hz), 120,08 (d, $J_{\text{CF}} = 17,1$ Hz), 116,59, 116,29, 115,72 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 115,55 (d, $J_{\text{CF}} = 7,7$ Hz), 77,45, 76,53, 68,48 (d, $J_{\text{CF}} = 1,7$ Hz), 77,45, 76,53, 68,48 (d, $J_{\text{CF}} = 1,7$ Hz), 62,01 (d, $J_{\text{CF}} = 2,4$ Hz), 20,99, 20,81. Nota: hay muchas señales ^1H y ^{13}C debido a que este compuesto es una mezcla de cuatro isómeros posibles.

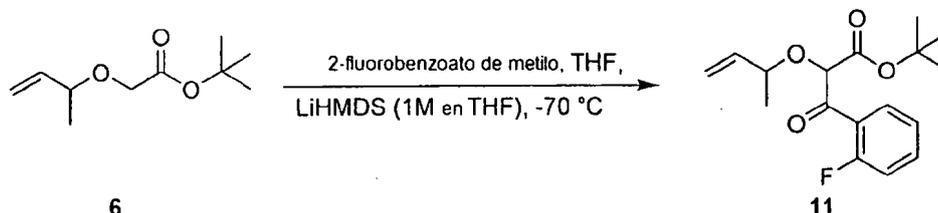


6a-(2-fluorofenil)-4-metilhexahidrofuro[3,4-c]isoxazol. Un reactor se cargó con la oxima **9** (1,0 peso, 1,0 eq.), xilenos (6,8 pesos, 7,9 V) y después hidroquinona (0,10 pesos, 0,2 eq.). La mezcla se calentó hasta entre 125-130°C, y la reacción se monitorizó hasta la consumición de la oxima **9** (>90% de conversión). La mezcla se enfrió hasta 20-25°C. Se cargó ácido clorhídrico acuoso 2N (4,0 pesos, 4,0 V). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y después las fases se repartieron. La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 2N (3,0 pesos, 3,0 V). Nota: el producto está en las capas acuosas. Las fases acuosas se devolvieron al reactor. Se cargó terc-butil metil éter (5,8 pesos, 7,9 V) y después hidróxido de sodio (0,55 en peso) para ajustar el pH a 9-10. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y después las fases se repartieron. La fase acuosa se extrajo una segunda vez con MTBE (5,8 pesos, 8,0 vol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso al 25% en peso (1,0 peso, 1,0 V). La fase orgánica se concentró a presión reducida ($T < 40^\circ\text{C}$). Se añadió THF anhidro (1,0 peso, 1,1 V), y se filtró para eliminar las partículas, enjuagando con THF anhidro adicional si es necesario, para aclarar el producto. La disolución de THF se devolvió al reactor y se concentró a presión reducida para dar el tetrahidroisoxazol **10** (0,6-0,8 pesos, 65,0%) como un aceite.

6a-(2-fluorofenil)-4-metilhexahidrofuro[3,4-c]isoxazol: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 15,0, 5,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 4,36 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,05 (dt, $J = 12,2, 6,2$

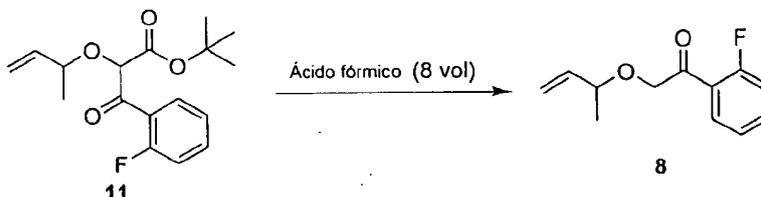
H_z, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). Nota: el dato de RMN ¹³C no está disponible para este compuesto.

Procedimiento alternativo #1 para la preparación de la cetona 8:



5 2-(But-3-en-2-iloxi)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de terc-butilo. A un reactor bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución toluénica del éster **6** (1,00 pesos, 1,0 eq.), 2-fluorobenzoato de metilo (0,91 en peso, 0,75 Vol 1,10 eq.), y THF (0,53 pesos, 1,8 Vol). La disolución se enfrió hasta por debajo de -70°C . Se añadió hexametildisilazuro de litio (LiHMDS, 1,0M en THF, 7,6 pesos, 8,6 Vol, 1,6 eq.) a una velocidad tal que la temperatura interna no excedió -60°C . Tras terminar la adición de LiHMDS, la mezcla se calentó (velocidad entre $10-20^{\circ}\text{C/h}$) y se agitó a -40°C durante 1 h. La reacción se monitorizó mediante GC (Conversión Diana $\geq 95\%$). Si tras 4 h la conversión está todavía por debajo de la cantidad diana, se añadió LiHMDS 1M en THF adicional (1,1 eq. basado en el material de partida sin reaccionar). Después de lograr la conversión diana, la temperatura interna se elevó (velocidad entre $20-30^{\circ}\text{C/h}$) a -15 hasta -20°C . Se añadió cloruro de amonio acuoso al 25% en peso (1,7 pesos, 1,6 Vol) al reactor, manteniendo la temperatura interna por debajo de 0°C . Al terminar la adición, la mezcla se calentó hasta $>0^{\circ}\text{C}$, y se transfirió a una vasija que contiene cloruro de amonio acuoso al 25% en peso (4,4 pesos, 4,1 Vol) y agua (1,1 en peso, 1,1 Vol). La mezcla se agitó durante al menos 30 min. a $20-25^{\circ}\text{C}$. La capa acuosa inferior se eliminó, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 20% en peso (3,0 pesos, 1,4 Vol). La mezcla se agitó durante al menos 15 minutos, después se dejó sedimentar. La capa acuosa inferior se eliminó. La fase orgánica se concentró a presión reducida (Camisa $< 25^{\circ}\text{C}$) hasta que cesa la destilación. Se añadió tolueno (6,6 pesos, 6,7 Vol), y la mezcla resultante se lavó con agua (3,0 pesos, 3,0 Vol), se agitó durante al menos 15 min., después se dejó sedimentar. Los orgánicos se lavaron con agua (3,0 pesos, 3,0 Vol) hasta que el pH es constante a $\text{pH} = 7-8$. La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 20% (3,0 pesos, 1,4 Vol). La fase orgánica se concentró a presión reducida (camisa $< 25^{\circ}\text{C}$) para producir el cetoéster **11** (2,1 en peso) como un aceite naranja.

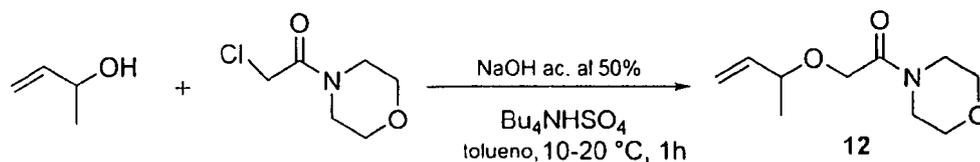
25 2-(But-3-en-2-iloxi)-3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de terc-butilo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 5,85 - 5,64 (m, 1H), 5,28 - 5,13 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,35 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 193,17, 193,14, 192,33, 192,30, 166,57, 166,16, 162,44, 162,36, 160,42, 160,33, 138,93, 138,80, 134,76, 134,68, 134,61, 131,17, 131,15, 131,05, 131,02, 124,50, 124,47, 124,40, 124,37, 117,86, 117,60, 116,37, 116,34, 116,19, 116,16, 82,95, 82,91, 82,76, 82,73, 82,38, 82,34, 78,75, 78,48, 27,82, 27,76, 21,21, 21,13. Nota: este compuesto es una mezcla de diastereómeros.



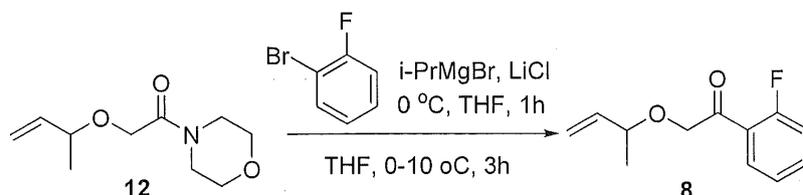
35 2-(But-3-en-2-iloxi)-1-(2-fluorofenil)etanona. A un reactor bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió el cetoéster **11** (1,00 pesos, 1,0 eq.) y ácido fórmico (10,0 pesos, 8,0 Vol). La mezcla resultante se agitó a $25-30^{\circ}\text{C}$ durante 12 h, después se comprobó en busca de la conversión (Diana $> 97\%$). Después de lograr la conversión diana, la mezcla se concentró a presión reducida manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C . Se cargó tolueno (1,4 pesos, 1,6 Vol), y la mezcla se concentró a presión reducida manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C para destilar azeotrópicamente el ácido fórmico residual. Se cargó tolueno (1,4 pesos, 1,6 Vol), y la mezcla se concentró a presión reducida manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C . La cetona bruta **8** (0,6 pesos, 77%) se usó directamente en la etapa siguiente.

40 2-(But-3-en-2-iloxi)-1-(2-fluorofenil)etanona: RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,24 (dt, $J = 14,6, 3,8$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 11,0, 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 17,3, 1,3$ Hz, 1H), 5,17 (dd, $J = 10,3, 0,8$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 18,1, 3,2$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 18,1, 3,4$ Hz, 1H); 4,00 (dc, $J = 12,9, 6,4$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195,24 (d, $J_{\text{CF}} = 5,3$ Hz), 162,03 (d, $J_{\text{CF}} = 253,9$ Hz), 139,42, 134,86 (d, $J_{\text{CF}} = 8,9$ Hz), 130,64 (d, $J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz), 124,67 (d, $J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz), 123,57 (d, $J_{\text{CF}} = 15,3$ Hz), 116,89, 116,45 (d, $J_{\text{CF}} = 23,7$ Hz), 77,93, 74,11 (d, $J_{\text{CF}} = 11,2$ Hz), 21,19.

Procedimiento #2 alternativo para la preparación de la cetona 8:

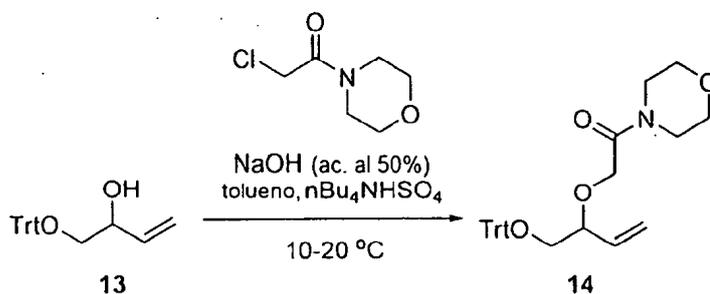


2-(But-3-en-2-iloxi)-1-morfolinoetanona. Un reactor se cargó con hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,10 eq.) y tolueno (4,0 V). La mezcla se enfrió hasta 10-20°C. Mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 20°C, se añadieron hidróxido de sodio acuoso al 50% en peso (2,2 V, 9,7 eq.) y después 3-buten-2-ol (0,66 V, 1,25 eq.). La mezcla se agitó a 10-20°C durante 15 minutos. Se añadió 4-(cloroacetil)morfolina (1,0 pesos, 1,00 eq.), mientras se mantiene la temperatura interna entre 10-20°C. Tras la adición, la mezcla se agitó entre 10-20°C durante 1 h y se monitorizó la reacción para terminar la consumición de 4-(cloroacetil)morfolina (diana >98% de conversión). El reactor se cargó con agua (3,0 V) y MTBE (6,00 V), mientras se mantiene la temperatura interna entre 10-20°C. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y después se dejó repartir. La capa acuosa se extrajo con MTBE (3,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces (1,5 V cada vez). El lavado acuoso se extrajo con MTBE dos veces (1,6 V cada vez). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida (T < 40°C). Se añadieron heptano (1,0 V) y MTBE (1,0 V). La disolución se filtró para eliminar las partículas, enjuagando con heptano:MTBE adicional si es necesario, para aclarar el producto. La disolución se devolvió al reactor y se concentró a presión reducida para dar la amida **12** (77%) como un aceite.



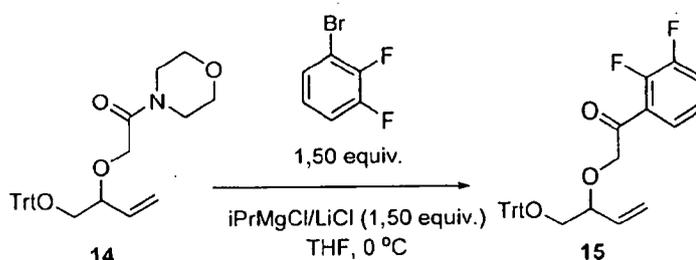
2-(But-3-en-2-iloxi)-1-(2-fluorofenil)etanona. Un reactor se cargó con 1,3 M de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (5,15 V, 1,33 eq.) y se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió 1-bromo-2-fluorobenceno (0,726 V, 1,33 eq.), mientras se mantiene la temperatura interna entre 0-10°C. Al terminar la adición, la mezcla se agitó entre 0-10°C durante 1 h. Se añadió una disolución de la amida **12** (1,0 pesos, 1,0 eq.) en THF (1,0 V), mientras se mantiene la temperatura interna entre 0-10°C. Tras agitar la reacción durante 3 h, la reacción se monitorizó hasta terminar la consumición de la amida **12** (>97% de conversión). La mezcla de reacción se transfirió a HCl 1M (11 V, 2,2 eq.), mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 20°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después las fases se separaron. Las capas acuosas inferiores se extrajeron con MTBE (5,0 V). Todas las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con cloruro de sodio acuoso al 25% en peso (6,0 V). La fase orgánica se concentró a presión reducida (T < 40°C) para dar cetona **8** (93%) como un aceite.

Ejemplo 3: Preparación de 6a-(2,3-Difluorofenil)-4-((tritoloxi)metil) hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol



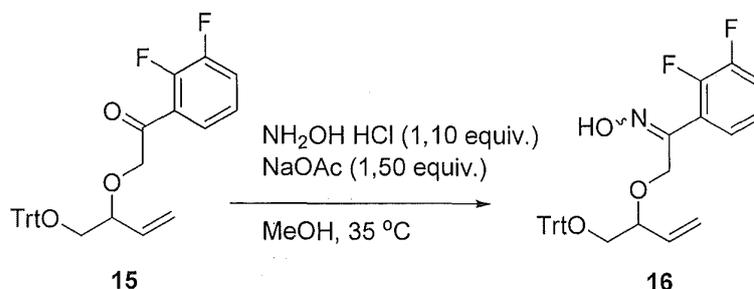
1-Morfolino-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona. Un reactor con 1-(tritoloxi)but-3-en-2-ol **13** (41,6 g, 0,111 moles, 1,0 equiv.) se cargó tolueno (146 ml). La disolución resultante se enfrió hasta 0-5°C, y se cargó hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (7,52 g, 0,0222 moles, 0,20 equiv.). Se añadió 4-(cloroacetil)morfolina (18,1g, 0,111 moles, 1,00 equiv.) a 0-5°C. Se enfrió hidróxido de sodio (50% en peso en agua; 88,6 g, 1,10 moles, 10 equiv.) hasta 15°C, y se cargó a la mezcla de reacción con T < 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a T < 15°C, y se monitorizó hasta la consumición de 1-(tritoloxi)but-3-en-2-ol (diana >99%). A la mezcla de reacción se cargó 2-metoxi-2-metilpropano (146 ml) y agua (146 ml) con T < 20°C. Los orgánicos se lavaron con NaCl ac. al 18% (73 ml) y con NH4Cl ac. sat. (21 ml). Los orgánicos se filtraron sobre Celite (10,4 g) para eliminar las partículas, y se aclararon con 2-metoxi-2-metilpropano (83 ml). Los disolventes se evaporaron a vacío T < 30°C para producir un sólido blanco **14** al reposar (55,0 g, 98,7% de rendimiento contando los disolventes residuales).

1-Morfolino-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 - 7,41 (m, 6H), 7,32 - 7,25 (m, 6H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 5,79 - 5,68 (m, 1H), 5,28 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,69 - 3,47 (m, 8H), 3,25 (dd, $J = 9,9, 6,5$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 9,9, 4,3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167,84, 143,84, 134,84, 128,67, 127,78, 127,04, 119,06, 86,73, 81,07, 68,78, 66,78, 66,34, 45,94, 42,16.



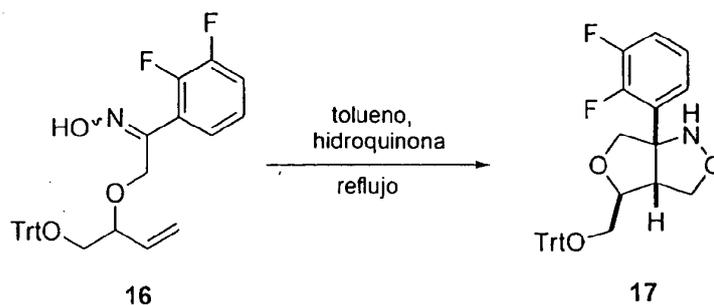
10 1-(2,3-Difluorofenil)-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona. Se enfrió hasta 0-5°C complejo de cloruro de isopropilmagnesio-LiCl (1,30 M en THF, 155,0 ml, 0,0715 moles) bajo nitrógeno, y se añadió 2,3-difluorobromobenceno (13,8 g, 0,0715 moles, 1,50 equiv.), mientras $T < 10^\circ\text{C}$. Después de 1 h a 0-5°C, se añadió una disolución de 1-morfolino-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona **14** (21,8 g, 0,048 moles, 1,0 equiv.) en THF (2,0 vols) mientras $T < 10^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas, y se monitorizó hasta la consumición de 1-morfolino-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona (diana >97%). La mezcla de reacción se paralizó cargando NH_4Cl ac. sat. frío (110 ml) y agua (33 ml), mientras $T < 20^\circ\text{C}$. Se añadió 2-metoxi-2-metilpropano (218 ml), y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con NH_4Cl ac. sat. (65 ml) y con NaCl ac. al 18% (44 ml.). Los orgánicos se concentraron a vacío $T < 25^\circ\text{C}$ hasta un aceite amarillo claro de la cetona **15** (21,6 g).

15 1-(2,3-Difluorofenil)-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 6H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 6H), 7,24 - 7,19 (m, 3H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 5,84 - 5,71 (m, 1H), 5,30 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 17,7, 3,1$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J = 17,7, 3,1$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 11,8, 6,5$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 9,8, 6,4$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 9,8, 4,6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194,15 (dd, $J_{\text{CF}} = 4,9, 2,4$ Hz), 150,77 (dd, $J_{\text{CF}} = 250,3, 14,1$ Hz), 150,29 (dd, $J_{\text{CF}} = 256,4, 13,9$ Hz), 143,98, 135,34, 128,75, 127,76, 126,95, 125,70 (d, $J_{\text{CF}} = 12,0$ Hz), 125,16 (d, $J_{\text{CF}} = 3,5$ Hz), 124,55 (dd, $J_{\text{CF}} = 6,4, 4,2$ Hz), 121,62 (d, $J_{\text{CF}} = 17,6$ Hz), 118,83, 86,78, 81,35, 74,98 (d, $J_{\text{CF}} = 9,5$ Hz), 66,71.



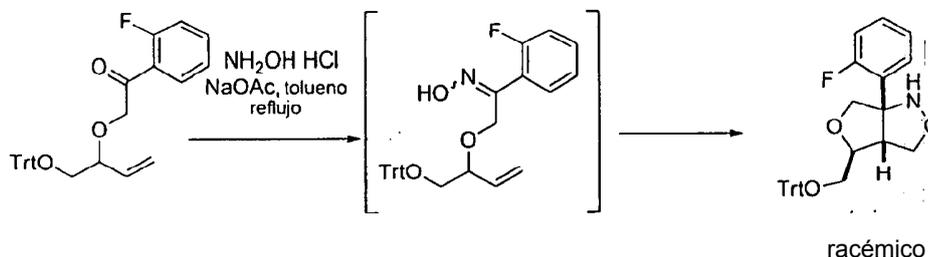
25 Oxima de 1-(2,3-difluorofenil)-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona. A una disolución de 1-(2,3-difluorofenil)-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona **15** (21,1 g, 0,0435 moles, 1,0 equiv.) en MeOH (106 ml) se añadió NaOAc (5,36 g, 0,0653 moles, 1,50 equiv.) a temperatura ambiente. Tras 5 min., se añadió $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (3,33g, 0,048 moles, 1,10 equiv.) en porciones. La suspensión se calentó hasta 35°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 17,8°C y se agitó durante 15 minutos, después se filtró, y se aclaró con acetato de etilo (84 ml). Los filtrados se concentraron a vacío ($T < 30^\circ\text{C}$). Al residuo resultante se cargó 2-metoxi-2-metilpropano (169 ml) y agua (21,1 ml). Los orgánicos se lavaron con NaHCO_3 ac. sat. (53 ml) y NaCl ac. al 18% (21 ml). Los orgánicos se concentraron a vacío para producir el compuesto **16** del título como un aceite (21,0 g).

35 1-(2,3-Difluorofenil)-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona oxima de: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,42 - 7,32 (m, 6H), 7,30 - 7,15 (m, 10H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 5,72 - 5,58 (m, 1H), 5,24 - 5,13 (m, 2H), 4,80 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 12,4$ Hz, 0,3H), 4,35 (d, $J = 12,4$ Hz, 0,3H), 3,99 - 3,91 (m, 0,3H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,20 (dd, $J = 9,9, 6,8$ Hz, 0,3H), 3,09 (dd, $J = 9,8, 6,6$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 9,9, 4,2$ Hz, 0,3H), 2,95 (dd, $J = 9,8, 4,0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155,40, 150,59 (dd, $J_{\text{CF}} = 248,1, 13,0$ Hz), 148,86 (dd, $J_{\text{CF}} = 252,6, 13,5$ Hz), 143,96, 135,10, 128,73, 128,69, 127,72, 127,68, 126,92, 126,85, 124,96, 124,56 (d, $J_{\text{CF}} = 10,6$ Hz), 124,03 - 123,86 (m), 118,64 (d, $J_{\text{CF}} = 15,1$ Hz), 117,92 (d, $J_{\text{CF}} = 17,2$ Hz), 86,66, 86,50, 81,30, 80,32, 69,20, 66,54, 66,48, 62,57.



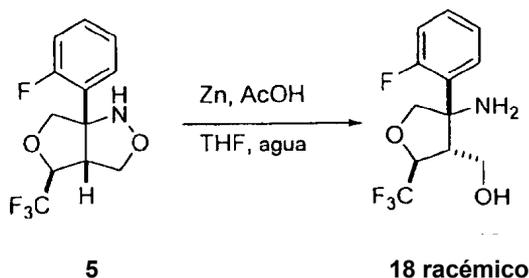
- 5 6a-(2,3-Difluorofenil)-4-((tritoloxi)metil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol. A una disolución de oxima de 1-(2,3-difluorofenil)-2-(1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)etanona **16** (20,0 g, 0,0400 moles, 1,0 equiv.) en tolueno (140 ml) se cargó hidroquinona (0,0882 g, 0,008 moles, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (110-115°C) y se mantuvo durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25°C y después se concentró a vacío ($T < 45^{\circ}\text{C}$). Los disolventes se añadieron con 2-propanol (100 ml). Al residuo bruto se cargó isopropanol (140 ml), y la mezcla se calentó hasta 65-70°C, hasta que se forma una disolución transparente. La disolución se enfrió hasta 0°C a 10°C/h, y después se mantuvo durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se enjuagó con 2-propanol frío (40,0). Tras secar, el compuesto **17** del título se obtuvo como un polvo (13,2 g).
- 10 6a-(2,3-Difluorofenil)-4-((tritoloxi)metil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol: RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 7,42 - 7,33 (m, 8H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 7,28 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,36 - 3,29 (m, 1H), 3,26 (dd, $J = 10,1, 6,0$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 10,0, 3,5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 150,74 (dd, $J_{\text{CF}} = 246,4, 14,4$ Hz), 148,66 (dd, $J_{\text{CF}} = 248,3, 13,5$ Hz), 144,09, 130,58, 128,67, 128,32, 127,48, 124,75, 124,45, 117,18 (d, $J_{\text{CF}} = 17,0$ Hz), 86,57, 84,91, 78,16, 76,81, 64,82, 56,46.
- 15

Ejemplo 4: Preparación de 6a-(2-fluorofenil)-4-((tritoloxi)metil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol.



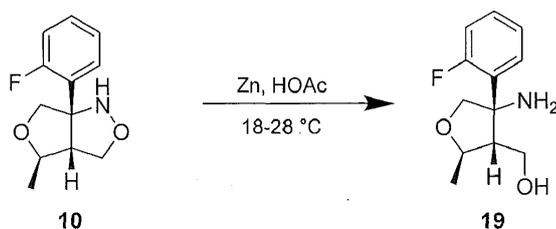
- 20 6a-(2-fluorofenil)-4-((tritoloxi)metil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol. Un reactor se cargó con 1-(2-fluorofenil)-2-((1-(tritoloxi)but-3-en-2-iloxi)metil)etanona (61,2 g, 1,0 equiv.), tolueno (428 ml) y acetato de sodio (16,1 g, 1,5 equiv.). Al terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió hidrócloruro de hidroxilamina (10,0 g, 1,1 eq.), y la suspensión se calentó hasta 111°C. Tras agitar durante >20 horas a 111°C, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y la suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con tolueno (245 ml) y después con THF (10 volúmenes). El filtrado se concentró a presión reducida (temp. del baño $\leq 40^{\circ}\text{C}$), y se añadió 2-propanol (275 ml). Se añadió 2-propanol (428 ml) a los sólidos, y la suspensión se calentó hasta 83°C. Tras agitar durante 1 hora a 83°C, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0°C durante un período de 1 hora, y se agitó a 0°C durante 1 hora. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron en dos porciones con 2-propanol frío (490 ml) para dar 6a-(2-fluorofenil)-4-((tritoloxi)metil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol (42,3 g) como un sólido.
- 25
- 30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (t, 1H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 7,31 - 7,21 (m, 10H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (dd, $J = 12,0, 8,0$ Hz, 1H), 4,29-4,04 (m, 3H), 3,91 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,42 (dd, $J = 9,2, 6,8$ Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 10,0, 4,8$ Hz, 1H).

B. Preparación de tetrahidrofuranos de Fórmula II (para referencia)



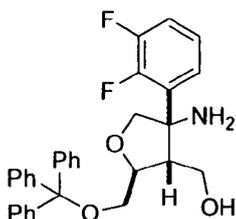
5 4-Amino-4-(2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metanol. Se colocó cinc (389,2 g, 5,95 moles) en una vasija de reacción, y se añadió agua (893 ml). Se añadió ácido acético, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Después de 15 min., se añadió 6a-(2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol **5** (550,0 g, 1,98 moles) como una disolución en THF (665 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a rt. Se añadió cloruro de metileno (1,89 l), seguido de NH₄OH ac. al 28% (552 ml), mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 30°C. La mezcla se agitó durante 30 min., y después se filtró sobre Celite (80 g) enjuagando con cloruro de metileno (378 ml). La capa ac. se extrajo con cloruro de metileno (1,89 l). Los orgánicos se combinaron, se lavó con NaCl ac. sat. (1,0 l), y se concentró a vacío para producir un aminoalcohol **18** (502 g, 90,6%). El residuo bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

HRMS Calculado para C₁₂H₁₃F₄NO₂ [M+H]⁺280,0961; encontrado 280,0972.



15 4-Amino-4-(2-fluorofenil)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)metanol. Un reactor se cargó con tetrahidroisoxazol **10** (1,0 pesos, 1,0 eq.) y ácido acético glacial (4,1 pesos, 6,0 V). La mezcla se agitó a 20°C, después se cargó gradualmente, en 3 porciones, cinc en polvo (1,17 pesos, 4,0 eq.), manteniendo la reacción temperatura por debajo de 60°C. Una vez que la exotermia disminuyó, la mezcla se agitó a 40°C durante 2 h, y después se monitorizó hasta terminar la consumición del tetrahidroisoxazol **10** (>99% de conversión). La mezcla se filtró para eliminar el cinc residual. El reactor y los sólidos se aclararon con acetato de etilo (4,5 pesos, 5 V). El filtrado se devolvió al reactor a una presión reducida concentrada (T < 40°C). Se cargó tolueno (1,73 pesos, 2,0 V), y la mezcla se concentró a presión reducida. Se cargó tolueno (1,73 pesos, 2,0 V), y la mezcla se concentró a presión reducida. Se cargaron diclorometano (6,81 en peso, 5 V) y agua (5,0 pesos, 5,0 vol). Se añadió hidróxido de amonio al 28%, hasta que el pH alcanzó 8-9. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después las fases se dejaron separar, y la capa orgánica inferior se eliminó. Se cargó diclorometano (5,4 pesos, 4,0 V). Se agitó la mezcla durante 15 minutos, después las fases se separaron. Las fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con cloruro de sodio acuoso al 25% (2,0 pesos, 2,0 V). La fase orgánica se concentró a presión reducida (T < 40°C). Se añadió THF anhidro (2,0 en peso), y la disolución se filtró para eliminar las partículas, enjuagando con THF anhidro adicional si es necesario, para aclarar el producto. La disolución de THF se devolvió al reactor y se concentró a presión reducida para dar el aminoalcohol **19** (0,93 pesos, 94,0%) como un aceite.

30 4-Amino-4-(2-fluorofenil)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)metanol: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 7,63 (td, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,07 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (dc, J = 8,5, 6,1 Hz, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 2,23 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 160,69 (d, J_{CF} = 244,7 Hz), 133,57 (d, J_{CF} = 11,3 Hz), 128,95 (d, J_{CF} = 8,8 Hz), 128,81 (d, J_{CF} = 4,8 Hz), 124,33 (d, J_{CF} = 3,2 Hz), 116,32 (d, J_{CF} = 23,5 Hz), 79,58 (d, J_{CF} = 4,9 Hz), 78,52, 63,99 (d, J_{CF} = 3,5 Hz), 59,39, 56,91 (d, J_{CF} = 2,2 Hz), 21,37.



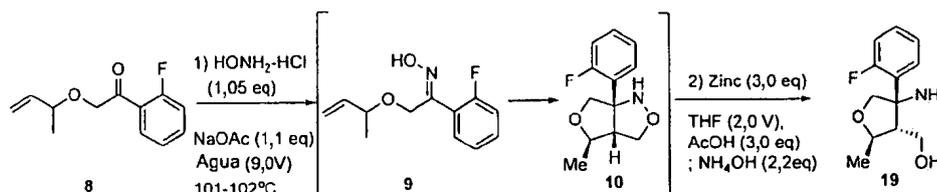
20 racémico

4-Amino-4-(2,3-difluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol. A 6a-(2,3-difluorofenil)-4-((tritoloxi)metil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol **17** (87,5 g, 0,175 moles, 1,0 equiv.) se añadió ácido acético (385 ml). La suspensión se enfrió hasta 15°C, y se añadió cinc (88,4g, 1,35 moles, 7,71 equiv.) en pequeñas porciones durante 2-3 min. La reacción se dejó calentar hasta 18°C durante 3-4 horas y se agitó durante 9 h. La reacción se filtró sobre celita (40 g) y se aclaró con tolueno (210 ml). El filtrado recogido se concentró a presión reducida con una temperatura del baño por debajo de 35°C, y se añadieron tres porciones de tolueno (3 x 130 ml). El aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (320 ml). Se añadió agua (195 ml), seguido de NH₄OH al 28% (43,4 ml). La capa orgánica se separó, y la fase acuosa que queda se extrajo con CH₂Cl₂ (130 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. al 27% (87,5 ml). La disolución se concentró a presión reducida, se disolvió en THF (270 ml), y se filtró a través de celita. Los sólidos se aclararon con THF (130 ml), y el filtrado combinado se concentró a vacío para producir el compuesto **20** del título (69,1 g) como una espuma.

4-Amino-4-(2,3-difluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 7,34 - 7,27 (m, 7H), 7,28 - 7,21 (m, 3H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 4,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 14,6, 6,6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 150,68 (dd, J_{CF} = 244,4, 13,9 Hz), 148,46 (dd, J_{CF} = 246,7, 13,0 Hz), 144,36, 135,44 (d, J_{CF} = 8,1 Hz), 128,76, 128,23, 127,37, 124,31, 124,23, 116,12 (d, J_{CF} = 17,1 Hz), 86,29, 81,48, 78,92 (d, J_{CF} = 4,3 Hz), 66,03, 63,93, 59,49, 51,27

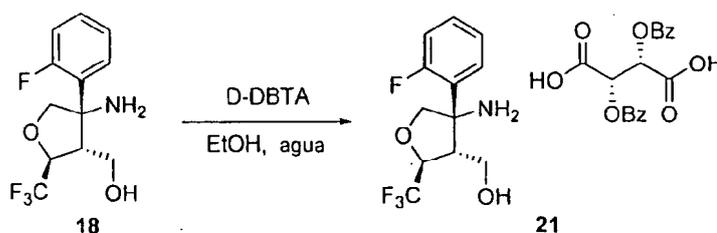
HRMS Calculado para C₃₁H₂₉F₂NO₃ [M+Na]⁺ 524,2013; encontrado 524,2039.

Procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de Fórmula II

4-Amino-4-(2-fluorofenil)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)metanol (**19**)

Un reactor se cargó con la cetona **8** (1,0 peso, 1,0 eq.), y se añadieron agua (10 pesos, 10 V), hidrocloreto de hidroxilamina (0,350 pesos, 1,05 eq.) y acetato de sodio (0,433 pesos, 1,10 eq.). La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta entre 101-102°C durante al menos 40 h, y se monitorizó hasta la conversión total a tetrahidrooxazol **10** (>95%). La mezcla se enfrió hasta por debajo de 25°C, y después se cargó con THF (1,8 pesos, 2,0V) y ácido acético (0,86 pesos, 0,82 V, 3,0 eq.). Se añadió cinc en polvo (0,942 pesos, 3,00 eq.), mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 45°C. La mezcla resultante se agitó entre 35-45°C durante 1 h, y la reacción se monitorizó hasta la conversión total a aminoalcohol **19** (>99%). La mezcla se enfrió hasta por debajo de 20°C, y se añadió diclorometano (2,6 pesos, 2,0 V). Se añadió hidróxido de amonio acuoso (28%; 1,3 pesos, 1,5 V, 2,2 eq.) hasta que el pH alcanzó 10-12. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, y después los sólidos se filtraron, enjuagando con diclorometano (4,6 pesos, 3,5V). Tras dejar repartir las capas filtradas, la capa orgánica inferior se colocó aparte. La capa acuosa superior se extrajo dos veces con diclorometano (2,6 pesos, 2,0 V cada vez). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida (camisa T <45°C) para dar el aminoalcohol **19** (0,88 pesos, 81%).

C. Resolución diastereomérica de tetrahidrofuranos de Fórmula II (para referencia)



(2S,3S)-2,3-Bis(benzoiloxi)succinato de ((2S,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metanol. A una disolución de 4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metanol **18** (0,502 kg, 1,798 moles) en etanol (4,865 l) se añadió ácido D-dibenzoil-tartarico (0,642 kg, 1,798 moles). La suspensión resultante se calentó hasta 67°C. Se añadió agua (94,0 ml, 5,2 moles) durante 15 min., mientras se mantiene la temperatura >66°C. La disolución resultante se enfrió hasta 45°C, mientras se produjo precipitación. La suspensión

ES 2 624 288 T3

se volvió a calentar hasta 60°C, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente a 5°C/hora. La suspensión se filtró, y el sólido se enjuagó con una disolución premezclada y enfriada de etanol (950 ml) y agua (20 ml). La sal sólida del ácido dibenzoiltartárico del aminoalcohol **21** se secó hasta peso constante a vacío (370 g, 97,6% ee).

5 (2S,3S)-2,3-bis(benzoiloxi)succinato de ((2S,3R,4S)-4-Amino-4-(2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metanol: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 5H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 12,1, 5,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 169,61, 165,81, 160,23 (d, J = 246,1 Hz), 133,00, 131,34 (d, J = 9,1 Hz), 129,65, 129,55, 128,08, 127,97 (d, J = 3,5 Hz), 124,95 (d, J = 3,3 Hz), 116,56 (d, J = 23,5 Hz), 77,48 (c, J_{CF} = 31,0 Hz), 76,33, 73,20, 65,61 (d, J = 3,1 Hz), 57,11.

10 HRMS Calculado para C₁₂H₁₃F₄NO₂ [M+H]⁺ 280,0961; encontrado 280,0967 (para el aminoalcohol).

La estereoquímica absoluta del aminoalcohol **21** se asignó mediante comparación con una muestra preparada partiendo de (S)-2-(trifluorometil)oxirano enantioenriquecido.

Parámetros de HPLC quiral:

Equipo, reactivos, y fase móvil:

15 Equipo:

| | |
|--------------------------------------|--|
| Columna de HPLC: | Chiralcel OD, 4,6 x 250 mm, 10 μm, Daicel Chemical Industries, Ltd., nº de catálogo 14025. |
| Sistema de suministro de disolvente: | Bomba ternaria de HPLC Agilent 1100, mezclamiento a baja presión con desgasificador en línea, o equivalente. |
| Automuestreador: | Automuestreador Agilent 1100, intervalo de 0,1 a 100 μl, o equivalente. |
| Detector: | Detector de longitud de onda variable Agilent 1100, o equivalente. |
| Software cromatográfico: | Software Agilent ChemStation versión A.09.03 o superior para HPLC, Waters Empower 2 Build 2154, o equivalente. |
| Material de vidrio volumétrico: | Clase A. |
| Pipeta volumétrica: | Clase A. |
| Pipeteador: | Volumen ajustable Eppendorf calibrado, o equivalente |
| Balanza | Balanza analítica, capaz de pesar ± 0,1 mg. |

Reactivos:

| | |
|---------------|--|
| Heptano: | Grado HPLC, Baker (nº de catálogo 9177-03) o equivalente. |
| 2-Propanol: | Grado HPLC, Baker (nº de catálogo 9095-03) o equivalente. |
| Trietilamina: | ≥ 99%, Sigma-Aldrich (nº de catálogo T0886) o equivalente. |

Fase móvil:

20 Añádanse 70 ml de 2-propanol y 930 ml de heptano (medidos separadamente con cilindros graduados de 100 ml y 1000 ml) y 1,0 ml de trietilamina (medido con una pipeta de vidrio volumétrica) a un matraz apropiado y mézclense. Desgasifíquese en línea durante el uso.

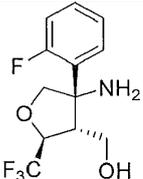
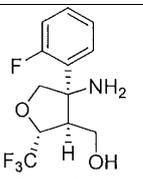
Disolución de dilución: 2-Propanol

Parámetros de HPLC:

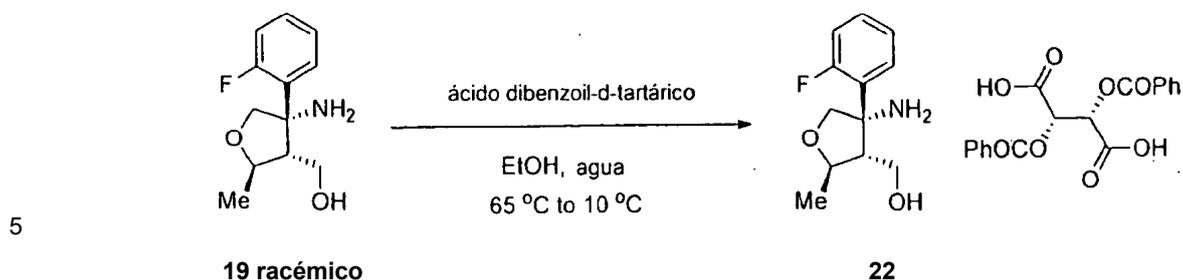
| | |
|------------------|--|
| Columna de HPLC: | Chiralcel OD, 4,6 x 250 mm, 10 μm, Daicel Chemical Industries, Ltd., nº de catálogo 14025. |
| Temperatura: | 35°C |

| | |
|--|------------|
| Caudal*: | 0,8 ml/min |
| Gradiente: | NA |
| Volumen de inyección: | 5 µl |
| Detección: | 262 nm UV |
| Tiempo de adquisición de datos: | 30 min |
| Tiempo del experimento total: | 30 min |
| Presión máxima de la columna: | 35 bares |
| Lavado de la aguja: | 2-propanol |
| *El caudal se puede ajustar ± 0,2 ml/min. para obtener los tiempos de retención especificados. | |

Tiempos de retención para analitos e impurezas:

| Pico del compuesto | Tiempo de retención (Tiempo de retención relativo, RRT) |
|--|---|
|  | 20,6 min. ± 10% (RRT 1,00) |
|  (Enantiómero) | 19,2 min. (RRT 0,93) |

En la Figura 1A se presenta un cromatograma típico.



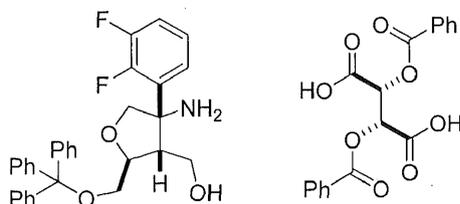
10

15

(2S,3S)-2,3-Bis(benzoiloxi)succinato de ((2R,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)metanol. Un reactor se cargó con aminoalcohol **19** (1,0 peso, 1,0 eq.) y etanol (5,5 pesos, 7,0 V). La mezcla se calentó hasta una temperatura interna de 65-70°C. A la mezcla se añade una disolución de ácido D-dibenzoil-tartárico (1,0 eq., 1,59 en peso) en etanol (1,97 pesos, 2,50 V) y agua (0,25 pesos, 0,25 V) durante 30-60 minutos, mientras se mantiene la temperatura interna por encima de 60°C. La vasija que contiene el ácido dibenzoiltartárico se enjuagó con una cantidad mínima etanol. La mezcla se enfrió entonces hasta 40°C a una velocidad de 3°C/hora. Tras cristalizar, la mezcla se enfrió hasta 10°C (a 10°C/hora), y se agitó durante al menos 2 horas a 10°C. Después los cristales se filtraron y se aclararon con etanol preenfriado (1,4 pesos, 1,8 V) y se secaron a vacío para dar la sal del ácido dibenzoiltartárico aminoalcohol **22** (0,86 pesos, 33,0%) como un sólido.

ES 2 624 288 T3

- 5 (2S,3S)-2,3-Bis(benzoiloxi)succinato de ((2R,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)metanol: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,14 - 8,10 (m, 4H), 7,60 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,55 (td, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 28,3, 11,9, 5,0 Hz, 2H), 2,52 (dt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 3 H); ¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 169,96, 165,90, 160,35 (d, J = 245,9 Hz), 132,95, 131,05 (d, J_{CF} = 9,1 Hz), 129,75, 129,57, 128,06, 127,57 (d, J_{CF} = 3,5 Hz), 124,82 (d, J_{CF} = 3,2 Hz), 124,24 (d, J_{CF} = 11,5 Hz), 116,45 (d, J_{CF} = 23,1 Hz), 76,34, 74,32 (d, J_{CF} = 5,4 Hz), 73,50, 65,60 (d, J_{CF} = 2,8 Hz), 57,43, 54,88, 19,00.



23

- 10 Ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (2S,3R,4S)-4-amino-4-(2,3-difluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol. Se disolvieron una mezcla racémica de 6a-(2,3-difluorofenil)-4-((tritoloxi)metil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol **20** (69,1 g, 0,138 moles, 1,0 equiv.) y ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (49,4 g, 0,138 moles, 1,0 equiv.) en acetona (346 ml). Después, la mezcla se calentó hasta 61,9°C durante 15 min. Se añadió tolueno (415 ml). Después, la disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta -5°C y se agitó durante otra hora a esta temperatura. La suspensión se filtró y se lavó con una disolución de tolueno/acetona (V/V 6/5, 138 ml, enfriada hasta 0°C). El sólido se secó a presión reducida, y se aisló el compuesto **23** del título (44,5 g).

- 15 Ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (2S,3R,4S)-4-amino-4-(2,3-difluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,00 - 7,95 (m, 4H), 7,66 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 6H), 7,35 - 7,28 (m, 6H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,19 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 11,4, 6,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,4, 6,2 Hz, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 14,3, 6,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 168,07, 165,23, 150,68 (dd, J_{CF} = 245,2, 13,4 Hz), 148,27 (dd, J_{CF} = 248,0, 13,6 Hz), 144,18, 134,09, 129,75, 129,60, 129,24, 128,70, 128,28, 127,45, 124,88, 124,20, 117,40 (d, J_{CF} = 16,8 Hz), 86,40, 80,73, 76,73, 72,22, 65,42, 64,58, 58,63, 50,51.

HRMS Calculado para C₃₁H₂₉F₂NO₃ [M+Na]⁺ 524,2013; encontrado 524,2047.

Parámetros de HPLC quiral:

- 25 Equipo, reactivos, y fase móvil:

Equipo:

| | |
|--------------------------------------|--|
| Columna de HPLC: | Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, 10 μm, Daicel Chemical Industries, Ltd., n° de catálogo 19025. |
| Sistema de suministro de disolvente: | Bomba ternaria de HPLC Agilent 1100, mezclamiento a baja presión con desgasificador en línea, o equivalente. |
| Automuestreador: | Automuestreador Agilent 1100, intervalo de 0,1 a 100 μl, o equivalente. |
| Detector: | Detector longitud de onda variable Agilent 1100, o equivalente. |
| Software cromatográfico: | Software Agilent ChemStation versión A.09.03 o superior para HPLC, Waters Empower 2 Build 2154, o equivalente. |
| Material de vidrio volumétrico: | Clase A. |
| Pipeta volumétrica: | Clase A. |
| Pipeteador: | Volumen ajustable Eppendorf calibrado, o equivalente. |
| Balanza | Balanza analítica, capaz de pesar ± 0,1 mg. |

Reactivos:

| | |
|----------|---|
| Heptano: | Grado HPLC, Baker (n° de catálogo 9177-03) o equivalente. |
|----------|---|

ES 2 624 288 T3

| | |
|---------------|--|
| 2-Propanol: | Grado HPLC, Baker (nº de catálogo 9095-03) o equivalente. |
| Trietilamina: | ≥ 99%, Sigma-Aldrich (nº de catálogo T0886) o equivalente. |

Fase móvil:

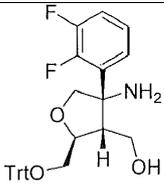
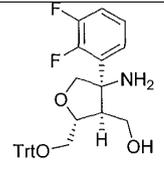
5 Añádanse 100 ml 2-propanol y 900 ml heptano (medidos separadamente con cilindros graduados de 100 ml y 1000 ml) y 0,5 ml de trietilamina (medidos con una pipeta de vidrio volumétrica) a un matraz apropiado y mézclense. Desgasifíquese en línea durante el uso.

Disolución de dilución: 2-Propanol

Parámetros de HPLC:

| | |
|---|--|
| Columna de HPLC: | Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, 10 µm, Daicel Chemical Industries, Ltd., nº de catálogo 19025. |
| Temperatura: | 35°C |
| Caudal*: | 0,8 ml/min |
| Gradiente: | NA |
| Volumen de inyección: | 5 µl |
| Detección: | 260 nm UV |
| Tiempo de adquisición de datos: | 40 min |
| Tiempo del experimento total: | 40 min |
| Presión máxima de la columna: | 35 bares |
| Lavado de la aguja: | 2-propanol |
| *El caudal se puede ajustar ± 0,2 ml/min para obtener los tiempos de retención especificados. | |

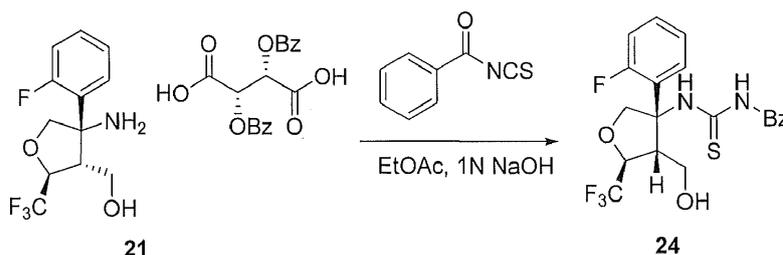
Tiempos de retención para analitos e impurezas:

| Pico del compuesto | Tiempo de retención (Tiempo de retención relativo, RRT) |
|--|---|
|  | 15,5 min. ± 10% (RRT 1,00) |
|  <p>(Enantiómero)</p> | 21,5 min. (RRT 1,39) |

10

En la Figura 1B se presenta un cromatograma típico.

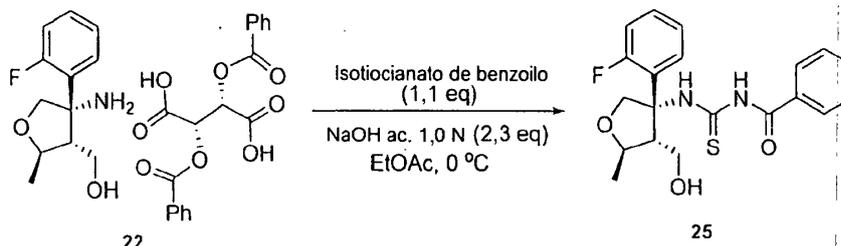
D. Síntesis de carbamotioilbenzamidias de Fórmula III (para referencia)



5 *N*-((3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-3-ilcarbamotioil)benzamida. A la sal quiral de **21** (0,361 kg, 0,556 moles) se añadió acetato de etilo (1,08 l), y la suspensión se enfrió hasta -3°C. Se añadió NaOH ac. 1,0 N (1,30 l) durante 20 minutos, mientras se mantiene T < 5°C. Después de 5 minutos, se añadió isotiocianato de benzoilo (80,0 ml, 594 mmoles) durante 8 minutos, mientras se mantiene T < 5°C. Después de 1 h, se cargó acetato de etilo (722 ml). La capa ac. se eliminó, y los orgánicos se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (361 ml) y con NaCl ac. sat. (361 ml). Los orgánicos se filtraron sobre celita (90 g) y se aclararon con acetato de etilo (360 ml). Los orgánicos se concentraron a vacío para producir un residuo que se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (1,1 l) y se concentró para producir el compuesto **24** del título como una espuma amarilla (261 g, 99% de rendimiento contando con los disolventes residuales), que se usó en la etapa siguiente.

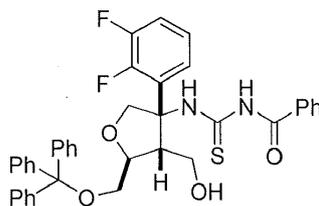
10 *N*-((3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-3-ilcarbamotioil)benzamida: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 2H), 11,20 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 5,59 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 2H), 2,77 - 2,66 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 179,98, 167,85, 159,75 (d, *J*_{CF} = 245,0 Hz), 133,44, 132,58, 129,88, 129,81, 129,04, 128,85, 126,31 (d, *J*_{CF} = 9,8 Hz), 124,36, 116,83 (d, *J*_{CF} = 23,4 Hz), 76,11 (c, *J*_{CF} = 31,0 Hz), 74,37 (d, *J*_{CF} = 6,1 Hz), 68,77 (d, *J*_{CF} = 3,4 Hz), 57,03, 52,23.

HRMS Calculado para C₂₀H₁₈F₄N₂O₃S [M+H]⁺ 441,0896; encontrado 441,0818.



20 *N*-((3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-metiltetrahidrofuran-3-ilcarbamotioil)benzamida. Un reactor se cargó con **22** (1 en peso, 1 eq.) y acetato de etilo (2,7 pesos, 3,0 V). La mezcla se enfrió a 0 hasta 10°C. Se añadió NaOH acuoso 1,00 M (4,2 pesos, 4,0 V, 2,3 eq.). Se añadió isotiocianato de benzoilo (0,314 pesos, 0,259 V, 1,10 eq.) con agitación vigorosa, mientras se mantiene T entre 0 a 10°C. Tras terminar la adición, la agitación se continuó a 0-5°C durante 2 h y se monitorizó para terminar la conversión de **22** (diana >98% de conversión). La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se enjuagó con: 1) agua (2,0 pesos, 2,0 V); 2) una mezcla de heptano (0,91 en peso, 1,3V) y acetato de etilo (1,2 pesos, 1,3 V). El sólido se secó a presión reducida (T <40°C) para dar **25** (0,57 pesos, 85,4% de rendimiento).

30 *N*-((3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-metiltetrahidrofuran-3-ilcarbamotioil)benzamida: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,78 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,67 (td, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 10,8, 4,8 Hz, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 12,3, 8,2, 1,1 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 179,42, 166,60, 160,35 (d, *J*_{CF} = 247,4 Hz), 133,60, 131,81, 129,27 (d, *J*_{CF} = 8,9 Hz), 129,20 (d, *J*_{CF} = 3,7 Hz), 129,15, 127,55, 127,39 (d, *J*_{CF} = 10,0 Hz), 123,96 (d, *J*_{CF} = 3,3 Hz), 116,18 (d, *J*_{CF} = 23,0 Hz), 76,90 (d, *J*_{CF} = 2,8 Hz), 76,27, 69,26, 59,49, 58,03, 20,04.

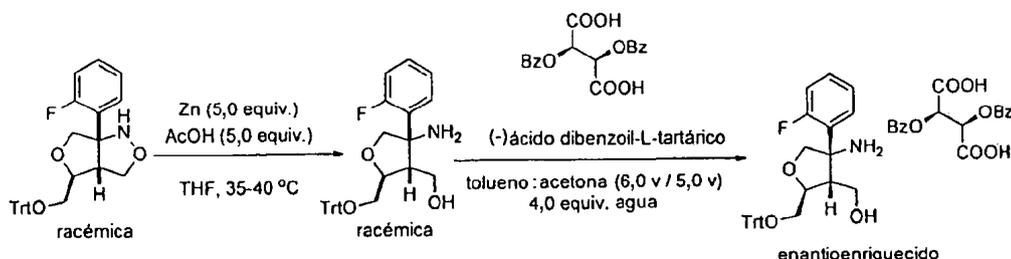


26

N-(((3S,4R,5S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)carbamotioil)benzamida. Una suspensión de sal quiral **23** (44,21 g, 0,051 moles, 1,0 equiv.) en acetato de etilo (133 ml) se enfrió hasta 1,7°C. Se añadió NaOH ac. (1,0 M, 121 ml, 0,12 moles, 2,4 equiv.), mientras se mantiene temperatura por debajo de 5°C. La reacción se agitó durante 5 min., después se añadió isotiocianato de bencilo (9,43 g, 0,058 moles, 1,12 equiv.) durante 5 min. Después de 1,5 h, se añadió acetato de etilo (133 ml). La fase orgánica se aisló y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. saturado (130 ml) y NaCl ac. al 18% (44 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (66 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto **26** del título (34,2 g) se aisló como una espuma tras añadir el disolvente residual con CH₂Cl₂ (88 ml).

10 N-(((3S,4R,5S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)carbamotioil)benzamida: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,97 (s a 1H), 11,20 (s a, 1H), 7,94 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 17H), 7,13 (dd, J = 13,4, 7,9 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,68 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,19 (dd, J = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 10,1, 4,8 Hz, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 180,06, 168,14, 150,75 (dd, J_{CF} = 244,6, 13,2 Hz), 147,93 (dd, J_{CF} = 247,5, 13,5 Hz), 144,15, 133,46, 132,55, 131,90 (d, J_{CF} = 6,4 Hz), 129,04, 128,86, 128,67, 128,28, 127,43, 124,41, 124,25, 116,12 (d, J_{CF} = 17,0 Hz), 86,27, 79,75, 75,03, 68,04, 64,63, 58,16, 53,35.

HRMS Calculado para C₃₉H₃₄F₂N₂O₄S [M+H]⁺ 663,2129; encontrado 663,2200.



20 (2R,3R)-2,3-Bis(benzoiloxi)succinato de ((2S,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol. Un reactor se cargó con cinc en polvo (<10 micrómetros, 3,39 g 5,0 equiv.), 6a-(2-fluorofenil)-4-((tritoloxi)metil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol (5,0 g, 1,0 equiv.) y THF (30,0 ml). A la suspensión agitada se cargó ácido acético (2,97 ml, 5,0 equiv.). Tras la adición, la temperatura de la reacción se mantuvo entre 20-30°C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 35-40°C, y la temperatura se mantuvo mientras se monitoriza hasta la consumición del material de partida. Al terminar, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25°C, y se cargó NH₄OH ac. al 28% (12,5 ml), mientras se mantiene la temperatura <40°C. La suspensión se enfrió hasta 20-25°C y se filtró sobre Celite (0,5 en peso). Los sólidos se aclararon con MTBE (35,0 ml). El filtrado se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se eliminó, y la capa orgánica se lavó con agua (10,0 ml). Los orgánicos se concentraron a vacío (temperatura del baño < 40°C) para producir aminoalcohol racémico como una espuma (95-105% de rendimiento bruto). Al aminoalcohol racémico se cargó ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (3,74 g, 1,0 equiv.). A la mezcla se cargó agua (0,76 ml, 4,0 equiv.) y después acetona (25,3 ml). La mezcla se calentó hasta 56-60°C, y después se cargó tolueno (30,3 ml) mientras se mantiene la temperatura por encima de 50°C. Al terminar la adición, la temperatura se mantuvo a 56-60°C durante al menos 30 minutos, y después se enfrió hasta 17-22°C a 10°C/hora. La suspensión se agitó a 17-22°C durante al menos dos horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con una disolución de tolueno/acetona en dos porciones (6/5 V/V, 4,0 volúmenes). El sólido se secó a presión reducida para obtener succinato de ((2S,3R,4S)-4-Amino-4-(2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol(2R,3R)-2,3-bis(benzoiloxi) (3,4 g, 38% de rendimiento) como un polvo blanco. %ee típico 96-97%.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,92 (d, J = 7,6Hz, 4H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,6Hz, 4H), 7,33-7,09 (m, 19H), 5,66 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,2, 6,0, 1H), 3,48 (dd, J = 10,8, 6,4, 1H), 3,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 10,0, 5,2Hz, 1H), 2,77 (app c, J = 7,2Hz, 1H).

40 Método analítico para evaluar el exceso enantiomérico:

Parámetros de HPLC:

Fase móvil: Añádanse 120 ml de 2-propanol y 880 ml de heptano (medidos separadamente con cilindros graduados de 100 ml y 1000 ml) y 0,5 ml de trietilamina (medidos con una pipeta de vidrio volumétrica) a un matraz apropiado, y mézclense. Desgasifíquese en línea durante el uso.

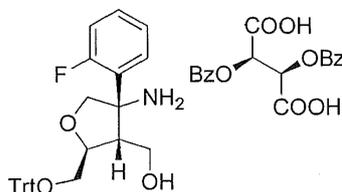
| | |
|------------------|--|
| Columna de HPLC: | Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, 10 μm, Daicel Chemical Industries, Ltd., n° de catálogo 19025. |
| Temperatura: | 35°C |

| | |
|---|------------|
| Caudal*: | 0,8 ml/min |
| Gradiente: | NA |
| Volumen de inyección: | 3 µl |
| Detección: | 260 nm UV |
| Tiempo de adquisición de datos: | 30 min |
| Tiempo del experimento total: | 30 min |
| Presión máxima de la columna: | 35 bares |
| Lavado de la aguja: | 2-propanol |
| *El caudal se puede ajustar ± 0,2 ml/min para obtener los tiempos de retención especificados. | |

Tiempos de retención para analitos e impurezas:

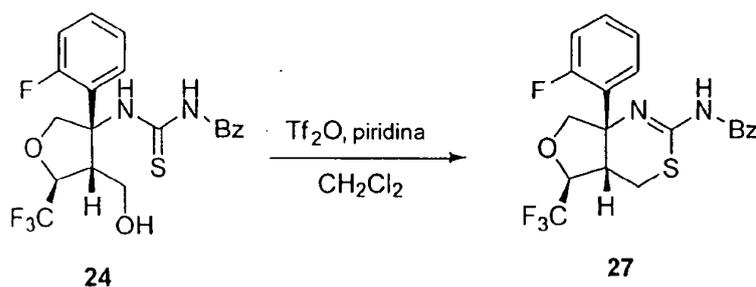
| Pico del compuesto | Tiempo de retención (Tiempo de retención relativo, RRT) | Estructura |
|--|---|------------|
| Diformiato de dibenzoato de ((2S,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol | 12,6 min. ± 10% (RRT 1,00) | |
| Enantiómero: ((2R,3S,4R)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol | 19,6 min (RRT 1,56) | |

5 Se obtuvo una estructura de cristal mediante rayos X de (2R,3R)-2,3-bis(benzoiloxi)succinato de ((2S,3R,4S)-4-Amino-4-(2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol:



y se presenta en la Figura 2.

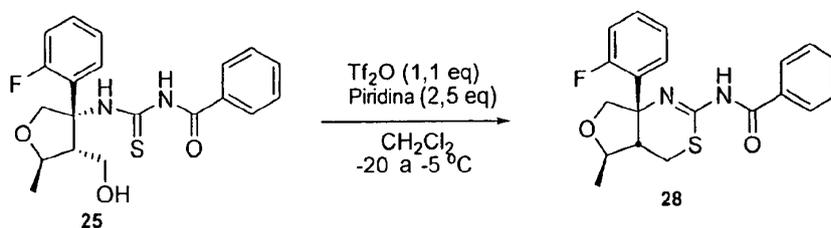
E. Síntesis de tiazilbenzamidas de Fórmula IV (para referencia)



5 *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida. Una disolución de *N*-((3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-3-ilcarbamotioil)benzamida **24** (258,3 g, 583,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,55 l) se enfrió hasta -19,4°C. Se añadió piridina (118 ml, 1,46 moles) mientras se mantiene la temperatura a -20°C, y después la mezcla de reacción se enfrió hasta -24°C. En otra vasija se purgó nitrógeno, se añadió CH₂Cl₂ (258 ml) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (108,0 ml, 642,2 mmoles). La disolución resultante se añadió a la mezcla de reacción durante 30 min., mientras se mantiene temperatura por debajo de -19,7°C. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a -20°C hasta -15°C, y después se calentó hasta -11°C durante 20 min. Se añadió NH₄Cl ac. saturado (646 ml) y agua (390 ml). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y la capa ac. se eliminó. Los orgánicos se lavaron con NH₄Cl ac. saturado (646 ml) y agua (390 ml) premezclados. Las capas ac. se combinaron, y se extrajeron una vez con CH₂Cl₂ (520 ml). Los orgánicos se combinaron, y se concentraron a vacío para producir **27** una espuma naranja claro (250 g, 100%). El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación.

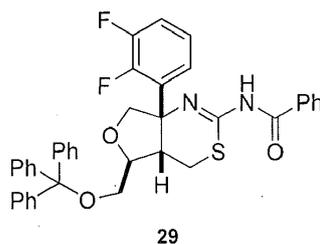
15 *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,52 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 4H), 7,20 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 12,0, 8,4 Hz, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* = 13,8, 2,5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171,50, 159,57 (d, *J*_{CF} = 247,2 Hz), 134,62, 132,49, 130,65 (d, *J*_{CF} = 8,8 Hz), 129,77, 128,51, 128,45, 125,14 (c, *J*_{CF} = 281,8 Hz), 124,97 (d, *J*_{CF} = 3,0 Hz), 124,66 (d, *J*_{CF} = 10,3 Hz), 117,05 (d, *J*_{CF} = 23,5 Hz), 66,81 (d, *J*_{CF} = 5,2 Hz), 38,90, 23,20.

20 HRMS Calculado para C₂₀H₁₆F₄N₂O₂S [M+H]⁺ 425,0947; encontrado 425,0945.



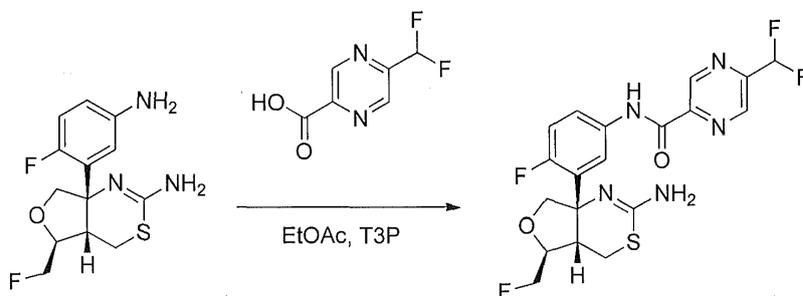
25 *N*-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida. Un reactor se cargó con **25** (1 en peso, 1 eq.), cloruro de metileno (8,0 pesos, 6,0 V) y piridina (0,509 pesos, 0,520 V, 2,50 eq.) a 18-22°C. La mezcla se enfrió a -20 hasta -15°C. Se añadió una disolución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,807 pesos, 0,481 V, 1,10 eq.) en cloruro de metileno (1,32 pesos, 1,00 V), mientras se mantiene T a -15 hasta -5°C. Al terminar la adición, la agitación se continuó a -5 hasta 0°C durante 0,5 h, y se monitorizó hasta terminar la consumición de **25** (diana >97% de conversión). Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (2,67 pesos, 2,50 V) y agua (1,50 pesos, 1,50 V). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a 18-22°C, y se dejó repartir. La capa orgánica se apartó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (4,7 pesos, 3,5 V). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida (T <40°C) para dar **28** (0,95 pesos, se supuso 100% del teórico).

35 *N*-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11 - 8,07 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 4H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,06 (dd, *J* = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 13,7, 3,7 Hz, 1H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,84 (dd, *J* = 13,7, 3,8 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, cdcl₃) δ 174,13, 160,15 (d, *J*_{CF} = 247,1 Hz), 148,20, 135,46, 132,50, 130,58 (d, *J*_{CF} = 8,9 Hz), 128,97, 128,47, 128,43 (d, *J*_{CF} = 3,5 Hz), 126,94 (d, *J*_{CF} = 10,7 Hz), 125,00 (d, *J*_{CF} = 3,4 Hz), 117,17 (d, *J*_{CF} = 23,1 Hz), 77,56 (d, *J*_{CF} = 5,7 Hz), 76,60, 66,88 (d, *J*_{CF} = 4,4 Hz), 46,16 (d, *J*_{CF} = 2,9 Hz), 23,36, 19,67.



N-((4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-Difluorofenil)-5-((tritoloxi)metil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida. A una disolución de N-(((3S,4R,5S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)carbamotioil)benzamida **26** (34,0 g, 0,0511 moles, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (204 ml) a -20°C, se añadió piridina (10,3 ml, 0,128 moles, 2,50 equiv.). Después se añadió una disolución de anhídrido trifluorometanosulfónico (9,46 ml, 0,0563 moles, 1,10 equiv.) en CH₂Cl₂ (34 ml) durante 12 min., mientras se mantiene temperatura por debajo de -17°C. La reacción se agitó durante 30 min. a -20°C, y después se dejó calentar lentamente hasta 5°C. Se añadieron NH₄Cl ac. sat (85 ml) y agua (32 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (68 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto **29** del título (33,6 g) como una espuma naranja.

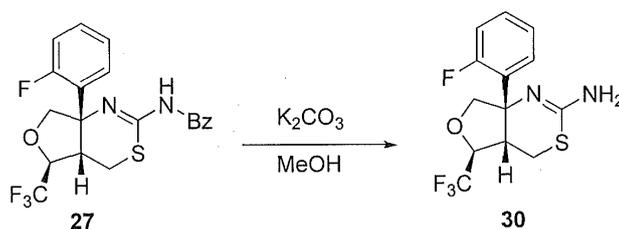
10 HRMS Calculado para C₃₉H₃₂F₂N₂O₃S [M+H]⁺ 647,2180; encontrado 647,2123.



N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida. Se cargaron ácido 5-(Difluorometil)pirazin-2-carboxílico (30,0 g, 1,05 equiv.) y (4aS,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (49,2 g, 1,00 equiv.) a un reactor, y se añadió EtOAc (443 ml) a la mezcla para dar una suspensión. Se añadió una disolución de ®T3P (105 g, 1,10 equiv., 50% en peso en EtOAc) (Archimica, Alemania) a temperatura ambiente, mientras se controla la temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó a 40-45°C >3 horas, y se monitorizó mediante HPLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se cargó agua (98 ml). Después de 10-15 minutos, se cargó hidróxido de amonio al 28% (137 ml), mientras se controla la temperatura por debajo de 30°C. Se añadió EtOAc adicional (172 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc (246 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl ac. al 15% (98 ml) y con agua (98 ml). La capa orgánica se filtró sobre Celite (0,5 en peso) y se concentró a vacío para obtener un sólido beige (rendimiento bruto cuantitativo), que se recrystalizó en 1-propanol para producir N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida como un sólido de color bronce (54,2g).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 10,94 (s, 1H), 9,38 (d, J = 0,9, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,3, 2,7, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,25 (t, J = 54,0, 2H), 7,18 (dd, J = 11,8, 8,8, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,68 - 4,44 (m, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,26 (d, J = 8,2, 1H), 3,79 (dd, J = 8,1, 3,1, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 13,5, 3,6, 1H), 3,00 (dd, J = 13,5, 3,8, 1H), 2,76 (dt, J = 7,9, 3,7, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160,90 (s), 156,22 (d, J = 244,2 Hz), 149,16 (t, J = 24,7 Hz), 148,46 (s), 146,91 (s), 143,69 (s), 140,35 (t, J = 4,4 Hz), 134,02 (s), 130,27 (d, J = 12,3 Hz), 122,46 (d, J = 4,2 Hz), 121,18 (d, J = 8,7 Hz), 116,26 (d, J = 25,0 Hz), 112,49 (t, J = 239,1 Hz), 83,53 (d, J = 169,8 Hz), 78,52 (d, J = 18,2 Hz), 77,55 (s), 65,61 (s), 35,59 (s), 22,93 (s).

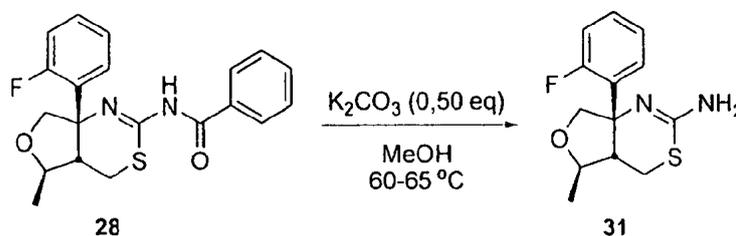
E. Síntesis de aminotiazinas de Fórmula V



35

(4aS,5S,7aS)-7a-(2-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. A una disolución de *N*-((4aS,5S,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida **27** (250,2 g, 589,5 mmoles) en metanol (1,25 l) se añadió K₂CO₃ (81,5 g, 590,0 mmoles). La suspensión se calentó hasta 65°C durante 6 horas. Al enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío. Al residuo resultante, se añadió NaOH ac. 1,0 N (1,18 l) y THF (502 ml). La mezcla heterogénea se calentó a 45°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió EtOAc (1,38 l). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (0,75 l). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (500 ml) y NaCl ac. saturado (500 ml). Los orgánicos se concentraron a vacío para producir el compuesto **30** del título como un aceite marrón (184,1 g, 91,6 % de rendimiento contando con los disolventes residuales).

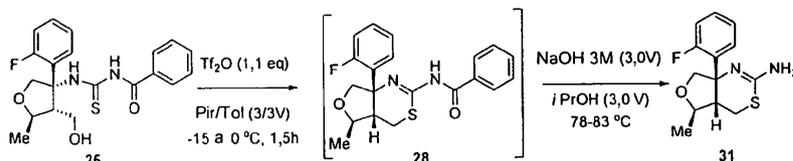
(4aS,5S,7aS)-7a-(2-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 4,77 - 4,54 (m, 1H), 4,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 13,9, 3,2 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,9, 3,9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 159,75 (d, J_{CF} = 245,1 Hz), 149,51, 131,31 (d, J_{CF} = 3,9 Hz), 130,13 (d, J_{CF} = 8,8 Hz), 128,08 (d, J_{CF} = 10,4 Hz), 128,28 (c, J_{CF} = 282,1 Hz), 124,87 (d, J_{CF} = 3,0 Hz), 116,80 (d, J = 23,8 Hz), 78,77, 76,80 (c, J_{CF} = 30,8 Hz), 66,31, 36,37, 23,27. hMS Calculado para C₁₃H₁₂F₄N₂OS [M+H]⁺ 321,0685; encontrado 321,0677.



(4aS,5R,7aS)-7a-(2-Fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. Un reactor se cargó con **28** (1,0 peso, 1,0 eq.), carbonato de potasio (0,19 pesos, 0,50 eq.) y MeOH (4,0 pesos, 5,0 V). La mezcla de reacción se calentó hasta 60-65°C. La agitación se continuó a 60-65°C durante 6 h, y la reacción se monitorizó hasta terminar la consumición de **28** (diana >97% de conversión). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (T <40°C) para eliminar la mayoría del metanol. Se cargó agua (1,5 pesos, 1,5 V) seguido de una mezcla de heptano (1,1 en peso, 1,6 V) y acetato de etilo (0,36 pesos, 0,40 V). La mezcla se enfrió hasta 0-5°C y se agitó vigorosamente durante 1-2 h. La mezcla se filtró, y el reactor y la torta del filtro se aclararon con agua (1,0 peso, 1,0 V) y una mezcla preenfriada (0-5°C) de heptano (0,89 pesos, 1,3 V) y acetato de etilo (0,29 pesos, 0,32 V). El sólido se secó a vacío (T <40°C) para dar **31** (0,61 en peso, 85%, sólido marrón pálido).

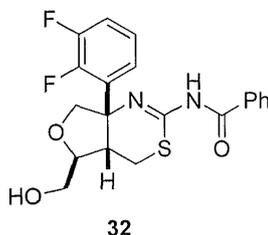
(4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (td, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,03 (ddd, J = 12,4, 8,1, 0,7 Hz, 1H), 4,81 - 4,42 (s, 2H), 4,61 (dd, J = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 13,3, 3,9 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 13,3, 3,9 Hz, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160,03 (d, J_{CF} = 247,0 Hz), 149,41, 130,73 (d, J_{CF} = 10,0 Hz), 129,80 (d, J_{CF} = 4,1 Hz), 128,83 (d, J_{CF} = 8,7 Hz), 124,02 (d, J_{CF} = 3,4 Hz), 116,38 (d, J_{CF} = 23,5 Hz), 78,54 (d, J_{CF} = 4,8 Hz), 76,43, 66,97 (d, J_{CF} = 4,6 Hz), 44,50 (d, J_{CF} = 3,7 Hz), 23,70, 19,83.

Síntesis alternativa de (4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (**31**).



Un reactor se cargó con tiourea **25** (1 en peso, 1 eq.), piridina (2,9 pesos, 3,0 V) y tolueno (2,6 pesos, 3,0 V). La mezcla resultante se enfrió hasta por debajo de -15°C. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,800 pesos, 0,476 V, 1,10 eq.), mientras se mantiene la temperatura por debajo de 0°C. Al terminar la adición, la agitación se continuó a -5-0°C durante 1,5 h, y la reacción se monitorizó hasta la conversión total (≥97,0%). Se añadieron tolueno (5,2 pesos, 6,0 V) y disolución acuosa de cloruro de amonio al 20% en peso (4,2 pesos, 4,0 V). La mezcla bifásica resultante se calentó hasta 15-25°C, agitando durante al menos 15 min., y después se dejó repartir. La capa acuosa inferior se separó, y la fase orgánica superior se eliminó y se guardó. La capa acuosa se extrajo con tolueno (2,6 pesos, 3,0 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2,0 pesos, 2,0 V) y se concentraron a presión reducida para dar **28** bruto como un aceite marrón pegajoso. Se añadieron 2-propanol (2,4 pesos, 3,0 V) e hidróxido de sodio acuoso 3,0 M (3,5 pesos, 3,0 V), y la mezcla de reacción resultante se calentó hasta 80°C durante 6 h y se

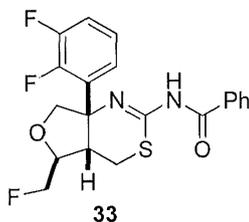
monitorizó hasta la conversión total (>99,0%). Después se añadieron heptano (1,4 pesos, 2,0 V) y después agua (10 pesos, 10 V), mientras se mantiene la temperatura interna por encima de 60°C. La mezcla resultante se enfrió hasta 0-5°C y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 2 h, después se filtró. El reactor y la torta del filtro se aclararon con una mezcla de agua (1,8 pesos, 1,8V) y 2-propanol (0,16 pesos, 0,20 V) y después con una mezcla de heptano (1,2 pesos, 1,8 V) y acetato de etilo (0,18 pesos, 0,20 V). Los sólidos se secaron para dar la isotiourea **31** (0,57 pesos, 83% de rendimiento).



N-((4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-Difluorofenil)-5-(hidroximetil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida. Se añadió ácido fórmico (116 ml) a N-((4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluorofenil)-5-((tritoloxi)metil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida **29** (33,30 g, 0,051 moles, 1,0 equiv.), la mezcla se agitó a rt durante 25 min. Se añadió gota a gota agua (17 ml), y después la reacción se agitó durante otros 30 min. La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se secó mediante destilación azeotrópica a vacío con tolueno (360 ml). Se añadió metanol (110 ml) seguido de trietilamina (22 ml, 0,15 moles, 3,0 equiv.) y la disolución se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y se añadió tolueno (66 ml). El aceite residual se disolvió en CH₂Cl₂ (250 ml) y se lavó sucesivamente con HCl ac. (1M, 100 ml), NaHCO₃ ac. sat (67 ml) y NaCl ac. al 18% (67 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida. Se añadieron tolueno (66 ml) y THF (67 ml) al residuo, después la disolución se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida para producir el compuesto **32** del título (21 g).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (dd, J = 16,4, 4,2 Hz, 2H), 7,70 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 4,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 169,08, 150,95 (dd, J_{CF} = 245,8, 13,1 Hz), 148,22, 148,09 (dd, J_{CF} = 248,7, 13,2 Hz), 133,46, 129,11, 128,99, 128,62, 125,43, 124,70, 118,16 (d, J_{CF} = 16,9 Hz), 81,36, 75,29, 66,76, 62,39, 40,77, 24,25.

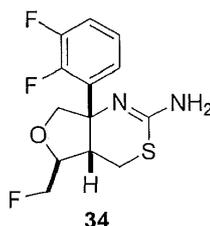
HRMS Calculado para C₂₀H₁₈F₂N₂O₃S [M+H]⁺ 405,1084; encontrado 405,1081.



N-((4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida. Se disolvió N-((4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluorofenil)-5-(hidroximetil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida **32** (21,0 g, 0,519 moles, 1,0 equiv.) en THF seco (105 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (40,7 ml, 0,234 moles, 4,50 equiv.), trihidrofluoruro de trietilamina (14,0 ml, 0,0857 moles, 1,65 equiv.) y fluoruro de perfluorobutananosulfonilo (22,4 ml, 0,125 moles, 2,40 equiv.), mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. La reacción se agitó durante 3 horas a 0°C, después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 11 horas. A la mezcla de reacción se cargó NH₄Cl sat. (100 ml) seguido de 2-metoxi-2-metilpropano (100 ml). La fase orgánica se aisló y se lavó con HCl ac. (1,0 M, 100 ml), se concentró y se volvió a disolver en 2-metoxi-2-metilpropano (301 ml). La fase orgánica se lavó entonces con HCl ac. (1M, 63 ml) y con NaHCO₃ ac. sat (100 ml). La última capa acuosa se extrajo con 2-metoxi-2-metilpropano. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl ac. al 18% (63 ml) y se concentró a presión reducida para producir el compuesto **33** del título (19,40 g) como una espuma.

N-((4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida; RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,39 - 7,18 (m, 2H), 4,72 - 4,49 (m, 2H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,41 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,04 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 150,92 (dd, J_{CF} = 245,5, 13,3 Hz), 148,11 (dd, J_{CF} = 248,2, 13,4 Hz), 132,40, 128,99, 128,63, 125,16, 124,94, 117,61, 83,64 (d, J_{CF} = 170,2 Hz), 79,51 (d, J_{CF} = 18,4 Hz), 76,17, 66,27, 23,67.

HRMS Calculado para C₂₀H₁₇F₃N₂O₂S [M+H]⁺ 407,1041; encontrado 407,1024.

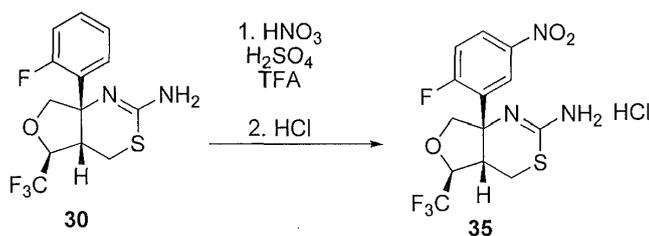


5 (4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-Difluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. Se disolvió N-((4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida **33** (19,40 g, 0,048 moles, 1,0 equiv.) en metanol (97 ml), bajo nitrógeno. Se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (8,92 ml, 0,060 moles, 1,25 equiv.), y la disolución se calentó hasta 55-60°C. Tras 8 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (5% hasta 100% de EtOAc en heptano) para producir el compuesto **34** del título (9,01 g).

10 (4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,66 - 4,41 (m, 2H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 2,79 - 2,71 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 150,84 (dd, J = 244,8, 14,0 Hz), 149,71, 148,07 (dd, J_{CF} = 247,8, 13,4 Hz), 133,08 (d, J_{CF} = 7,7 Hz), 125,24, 124,55 (dd, J_{CF} = 7,2, 4,3 Hz), 116,58 (d, J_{CF} = 17,2 Hz), 83,91 (d, J_{CF} = 170,0 Hz), 79,12 (d, J_{CF} = 18,2 Hz), 77,96 (d, J_{CF} = 4,9 Hz), 66,22, 36,41 (d, J_{CF} = 3,3 Hz), 23,40.

HRMS Calculado para C₁₃H₁₃F₃N₂OS [M+H]⁺ 303,0779; encontrado 303,0767.

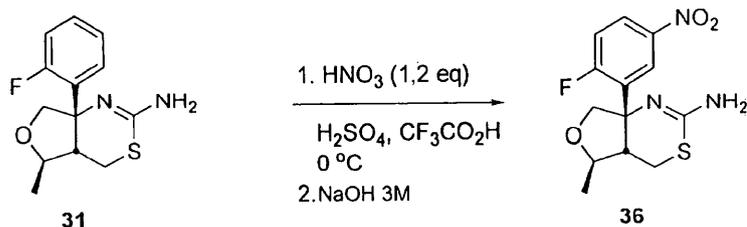
15 G. Síntesis de nitrofeniltiazinas de Fórmula VI (para referencia)



20 Hidrocloruro de (4aS,5S,7aS)-7a-(2-Fluoro-5-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. A una vasija enfriada que contiene (4aS,5S,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina **30** (184,1 g, 574,8 mmoles) se añadió ácido trifluoroacético (0,954 kg) en porciones, mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 20°C. La mezcla se enfrió hasta 3,5°C, y se añadió ácido sulfúrico (146 ml, 2,73 moles) durante 20 min., mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 5°C. Se añadió ácido nítrico fumante (39,8 ml, 0,948 moles) durante 30 min., mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. Después de 1,5 h a 0-10°C, la mezcla de reacción se paralizó lentamente transfiriéndola a una disolución ac. de NaOH (575 g, 14,4 moles) en agua (4,6 l) enfriada hasta 5°C. La suspensión resultante se agitó durante 1 h a 21°C. Después, la suspensión se filtró, y el sólido se enjuagó con agua fría (920 ml). El sólido se secó a vacío hasta peso constante, y después se disolvió en etanol (1,05 l). La disolución se calentó hasta 35°C, y se añadió HCl conc. (55,6 ml, 0,690 moles), mientras se mantiene temperatura por debajo de 40°C. La suspensión se enfrió entonces hasta -5°C, se mantuvo durante 1 h y se filtró. El sólido se enjuagó con etanol frío (420 ml) y se secó hasta peso constante para obtener el compuesto **35** del título (185,0 g, 87,3%).

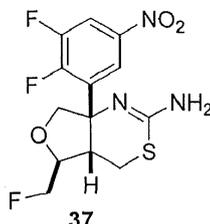
30 Hidrocloruro de (4aS,5S,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 2H), 8,45 - 8,36 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 6,6, 2,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 11,1, 9,3 Hz, 1H), 4,96 - 4,72 (m, 1H), 4,58 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 14,9, 3,6 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 14,3, 4,6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 168,34, 163,33 (d, J_{CF} = 257,8 Hz), 144,58, 127,61 (d, J_{CF} = 11,6 Hz), 125,84, 124,10, 119,28 (d, J_{CF} = 26,5 Hz), 77,38 (c, J_{CF} = 31,5 Hz), 75,99, 65,88 (d, J_{CF} = 4,8 Hz), 40,36, 23,98.

HRMS Calculado para C₁₃H₁₁F₄N₃O₃S [M+H]⁺ 366,0536; encontrado 366,0523.



(4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. Un reactor (reactor 1) se cargó con ácido trifluoroacético (3,7 pesos, 2,5 V) y se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió **31** (1 en peso, 1 eq.) en porciones con agitación, mientras T se mantiene por debajo de 20°C. La vasija de mantenimiento y el reactor se aclararon con ácido trifluoroacético (1,5 pesos, 1,0 V). La mezcla se enfrió por debajo de 5°C, y después se añadió ácido sulfúrico (1,3 pesos, 0,72 V) mientras T se mantiene por debajo de 15°C. La disolución resultante se enfrió hasta 0-5°C y después se añadió ácido nítrico fumante (pureza > 90%, 0,315 pesos, 0,210 V, 1,20 eq.), mientras T se mantiene por debajo de 25°C. Al terminar la adición, se continuó agitando la mezcla con enfriamiento (T. del baño 0-5°C) durante 0,5 h, y la reacción se monitorizó hasta terminar la consumición de **31** (diana >98% de conversión). Otro reactor (reactor 2) se cargó con NaOH 3,0 M (26 pesos, 23 V), y la mezcla se enfrió hasta 3-7°C. La mezcla de reacción se transfirió al segundo reactor, mientras se mantiene la T por debajo de 30°C. Durante la adición, se formó un precipitado blanco. Al terminar la adición, la agitación se continuó a 23-27°C. El primer reactor se enjuagó con agua (2,0 pesos, 2,0 V), y se transfirió el lavado acuoso al reactor 2. Se añadió NaOH 3M adicional para hacer el pH > 12 si es necesario. Tras agitar durante 0,5-1 h a 23-27°C, la mezcla se filtró, y el reactor y la torta del filtro se aclararon con agua (4,0 pesos, 4,0 V). La torta del filtro se secó a presión reducida (T <30°C) toda la noche para dar **36** (1,12 pesos, 96,1% de rendimiento).

(4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (dd, J = 6,9, 2,9 Hz, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 10,8, 9,0 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (1256 MHz, CDCl₃) δ 163,56 (d, J_{CF} = 258,9 Hz), 150,91, 144,23, 133,73 (d, J_{CF} = 12,3 Hz), 126,05 (d, J_{CF} = 6,2 Hz), 124,76 (d, J_{CF} = 10,8 Hz), 117,53 (d, J_{CF} = 26,3 Hz), 78,83 (d, J_{CF} = 4,0 Hz), 76,96, 66,91 (d, J_{CF} = 4,8 Hz), 45,26 (d, J_{CF} = 3,1 Hz), 23,88, 19,63.

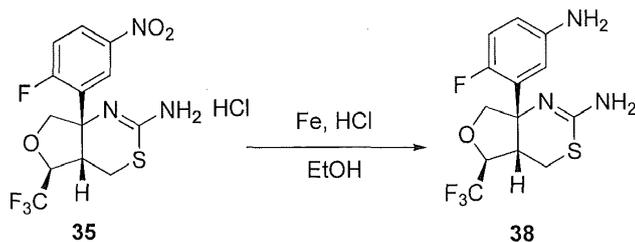


(4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-Difluoro-5-nitrofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. Se disolvió (4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluoro-5-nitrofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina **34** (9,10 g, 0,03 moles, 1,0 equiv.) en ácido trifluoroacético (36,4 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido sulfúrico (conc., 12,0 ml), seguido de ácido nítrico fumante (6,9 ml) gota a gota, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. Tras agitar a 0-5°C durante 4 h, la mezcla de reacción se cargó lentamente en una disolución ac. de NaOH agitada vigorosamente (43,3 g en 273 ml de agua), mientras se mantiene a temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 94 ml, y 2 x 64 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (46 ml). Se añadió Celite (15,0g) a los orgánicos, y la mezcla se filtró enjuagando con CH₂Cl₂ (40 ml). Los disolventes se evaporaron para producir el compuesto **37** del título (8,3 g), que se usó en la etapa subsiguiente sin purificación.

(4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluoro-5-nitrofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,41 - 8,30 (m, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,70 - 4,46 (m, 2H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 152,36 (dd, J_{CF} = 246,8, 12,3 Hz), 151,13, 150,32 (dd, J_{CF} = 238,2, 12,2 Hz), 143,25 (dd, J_{CF} = 7,9, 2,5 Hz), 134,70 (d, J_{CF} = 9,5 Hz), 121,28, 113,02 (d, J_{CF} = 22,3 Hz), 83,74 (d, J_{CF} = 170,1 Hz), 79,44 (d, J_{CF} = 18,3 Hz), 78,02 (d, J = 3,9 Hz), 36,96, 23,28.

HRMS Calculado para C₁₃H₁₂F₃N₃O₃S [M+H]⁺ 348,0630; encontrado 348,0614.

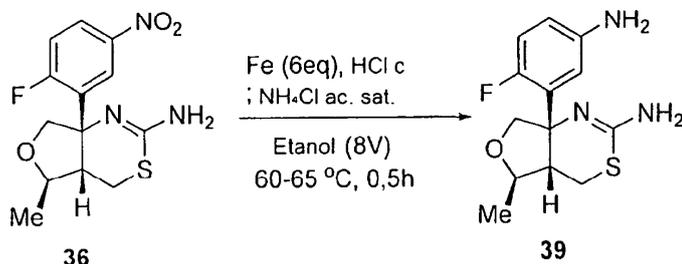
H. Síntesis de diaminotiazinas de Fórmula VII



(4aS,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. Se añadió etanol (0,975 l) a hierro en polvo (62,5 g, 1,12 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió HCl concentrado (9,03 ml) a temperatura ambiente, y la suspensión se calentó hasta 65°C durante 1,5 h. La suspensión se enfrió entonces hasta 50°C, y se añadió NH₄Cl ac. sat. (299 g). La temperatura de la mezcla de reacción se dejó alcanzar 50°C, y se añadió hidrocloreto de (4aS,5S,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina **35** (75,0 g, 187,0 moles) en porciones, mientras se mantiene temperatura por debajo de 68°C. Tras 30 min., se añadió etanol (0,45 l), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25°C durante 1 h. La suspensión se agitó durante 2 h y se filtró sobre Celite (75 g), enjuagando con etanol (0,972 l). La disolución se concentró a vacío hasta un sólido marrón. Se añadió agua (0,9 l) seguido de NaOH 3,0 N (0,187 l, 560 mmoles), mientras se mantiene temperatura por debajo de 35°C. La suspensión resultante se agitó durante 1 h a 20-25°C. La suspensión se filtró, y el sólido se enjuagó con agua fría (0,38 l). El sólido se secó a vacío a 40-45°C durante 24 h para obtener el compuesto **38** del título (57,7 g, 95,5 %).

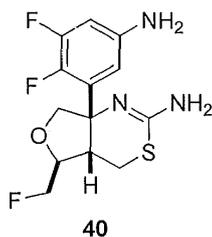
(4aS,5S,7aS)-7a-(5-Amino-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 6,81 (dd, *J* = 12,5, 8,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 7,0, 2,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,72 - 4,54 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,01 (dd, *J* = 13,9, 3,0 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 13,8, 3,8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 156,20 (d, *J*_{CF} = 243,0 Hz), 148,73, 145,49, 127,86 (d, *J*_{CF} = 11,0 Hz), 116,79 (d, *J*_{CF} = 24,8 Hz), 116,10 (d, *J*_{CF} = 3,3 Hz), 114,10 (d, *J*_{CF} = 8,0 Hz), 78,89, 76,57 (c, *J*_{CF} = 31,0 Hz), 66,35, 36,35, 23,11.

HRMS Calculado para C₁₃H₁₃F₄N₃OS [M+H]⁺ 336,0794; encontrado 336,0789.



(4aS,5R,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. A una suspensión de hierro en polvo (6 eq.) en etanol (8,0 V) a 18-22°C se añadió HCl conc. (37% en peso, 0,60 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 65-70°C y se agitó durante 2 h. Se enfrió hasta 50-55°C, y se añadió disolución saturada de NH₄Cl (4,0 en peso). En otro reactor, se disolvió **36** (1,0 peso, 1,0 eq.) en una mezcla de etanol (5,0 V) y HCl conc. (1,0 eq.). La disolución resultante se añadió en el reactor de la suspensión de hierro, mientras T se mantuvo por debajo de 65°C, enjuagando con etanol (1,0 V). La mezcla de reacción se agitó a 55-65°C hasta la consumición total de **36**. La mezcla de reacción se diluyó con 6,0 V de etanol y se enfrió hasta 15-20°C. Tras agitar durante 1-2 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite (1,0 en peso), enjuagando con 15 V de etanol. La concentración a vacío dio un residuo sólido naranja, que se disolvió en agua (8 V). Se generaron algunas partículas naranjas, y se eliminaron mediante una filtración fina. Se usaron 2 V de agua para enjuagar. Se añadió NaOH 3M (3 V) durante 45 min. a 18-25°C. El producto precipitó como un sólido blanco. Después de 1-2 h agitando a 18-22°C, la mezcla se filtró, y la torta del filtro se enjuagó con agua tres veces (2 V cada vez). El secado en un horno de vacío a 45°C toda la noche proporcionó **39** como un sólido blancuzco con 92% de rendimientos aislados.

(4aS,5R,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 6,76 (dd, *J* = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 7,1, 2,8 Hz, 1H), 6,45 - 6,36 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 151,95 (d, *J*_{CF} = 232,6 Hz), 148,19, 145,02, 131,37 (d, *J*_{CF} = 11,3 Hz), 116,56 (d, *J*_{CF} = 24,6 Hz), 115,42 (d, *J*_{CF} = 3,4 Hz), 113,38 (d, *J*_{CF} = 7,9 Hz), 78,56 (d, *J*_{CF} = 5,4 Hz), 76,00, 66,55 (d, *J*_{CF} = 4,9 Hz), 43,73 (d, *J*_{CF} = 3,6 Hz), 22,96, 20,32.

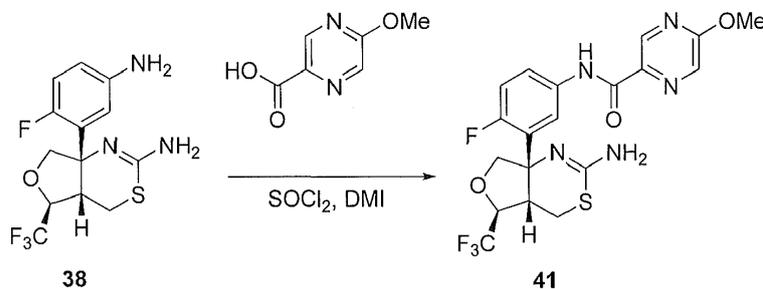


(4aS,5S,7aS)-7a-(5-Amino-2,3-difluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina. A hierro (8,03 g, 0,144 moles, 6,0 equiv.) se añadió etanol (66,56 ml), seguido de HCl conc. (62%, 1,2 ml, 0,014 moles, 0,60 equiv.). La mezcla se calentó hasta 65°C durante 2 h, y después se añadió NH₄Cl sat (33%, 33,3 ml), y la temperatura de la reacción se mantuvo a 55°C. Se añadió una disolución de (4aS,5S,7aS)-7a-(2,3-difluoro-5-nitrofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina **37** (8,32 g, 0,024 moles, 1,0 equiv.) y HCl conc. (1,93 ml, 0,024 moles, 1,0 equiv.) en etanol (41,6 ml) a la suspensión de hierro. La reacción se agitó durante 30 min. a 55°C, después se añadió etanol (50 ml), y la suspensión se dejó enfriar hasta 20°C, se filtró a través de celita (8,3 g), y se aclaró con etanol (125 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, después se añadió agua (66 ml), seguido de NaOH ac. 3,0 M (24 ml, 0,0179 moles, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 83 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se filtraron sobre celita, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **40** del título (7,60 g).

(4aS,5S,7aS)-7a-(5-Amino-2,3-difluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 6,42-6,35 (m, 2H), 6,02 (s a, 2H), 4,66-1,41 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 2,97 (qd, J = 13,5, 3,4 Hz, 3H), 2,74-2,64 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 151,08 (dd, J_{CF} = 240,1, 14,8 Hz), 148,88, 145,40 (d, J_{CF} = 10,7 Hz), 139,33 (dd, J_{CF} = 233,5, 13,8 Hz), 132,53 (d, J_{CF} = 8,1 Hz), 109,90, 100,70 (d, J_{CF} = 20,0 Hz), 83,99 (d, J_{CF} = 169,9 Hz), 78,79 (d, J_{CF} = 18,3 Hz), 77,99 (d, J_{CF} = 5,5 Hz), 66,22, 36,24, 23,14.

HRMS Calculado para C₁₃H₁₄F₃N₃OS [M+H]⁺ 318,0888; encontrado 318,0874.

20 I. Síntesis de compuestos de Fórmula IX



N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-Amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazin-2-carboxamida. Una suspensión de ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (26,29 g, 0,17 moles) en N,N'-dimetilimidazolin-2-ona (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min., después se enfrió hasta 2,2°C. Se añadió cloruro de tionilo (14,7 ml, 0,202 moles), mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. La suspensión resultante se agitó a 0-10°C durante 2 horas, mientras se convirtió en una disolución transparente. En otra vasija, se disolvió (4aS,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina **38** (52,0 g, 0,155 moles) en N,N'-dimetilimidazolin-2-ona (160 ml). La disolución resultante se añadió a la disolución de cloruro de acilo, mientras se mantiene temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se cargó agua (780 ml), mientras se mantiene temperatura por debajo de 30°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min., y se añadió después EtOAc (780 ml). A esta mezcla se añadió NaOH ac. al 50% (84,8 g), hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 11. La capa ac. se extrajo con EtOAc (260 ml). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl ac sat. (260 ml) y con agua (260 ml). Los orgánicos se filtraron sobre una almohadilla de Celite (26 g) y se aclararon con EtOAc (260 ml). Los orgánicos se concentraron a vacío para producir un sólido. Al sólido se añadió 1-propanol (728 ml), y la suspensión se calentó hasta 75°C, hasta que se formó una disolución transparente. La disolución se enfrió hasta -10°C y se mantuvo durante 1 hora. El sólido se filtró, se enjuagó con 1-propanol frío (104 ml) y se secó a vacío (35°C) hasta peso constante para producir el compuesto **41** del título (62,1 g, 84,9%).

N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-Amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazin-2-carboxamida: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10,56 (s, 2H), 8,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,76 - 4,60 (m, 1H), 4,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 13,8, 3,6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 162,11 161,93, 156,13 (d, J_{CF} = 242,9 Hz), 149,38, 142,01, 138,35, 135,09, 133,98, 128,53 (d, J_{CF} =

ES 2 624 288 T3

11,6 Hz), 126,06 (c, $J_{CF} = 282,0$ Hz), 123,32, 121,93 (d, $J_{CF} = 8,6$ Hz), 116,76 (d, $J_{CF} = 25,1$ Hz), 78,86 (d, $J_{CF} = 6,9$ Hz), 76,94 (c, $J_{CF} = 30,5$ Hz), 66,37, 54,75, 36,44, 23,53.

HRMS Calculado para $C_{19}H_{17}F_4N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 472,1066; encontrado 472,1052.

Rotación óptica específica $[\alpha]_D^{+110,5}$ (c 0,584, MeOH)

5 Parámetros de rotación óptica específica

Equipo:

Polarímetro: Perkin Elmer, modelo 341 o equivalente.

Celda: Celda Microglass, longitud de recorrido 100 mm, capacidad 1,0 ml, nº de Cat. Perkin-Elmer B001-7047.

Balanza Balanza analítica calibrada capaz de pesar $\pm 0,1$ mg

Baño de agua: Enfriador NESLAB RTE 1121, o equivalente.

Material de vidrio Clase A.
volumétrico:

Patrón de cuarzo Número de ID 098799, o equivalente.

Polarímetro: Perkin Elmer, modelo 341, o equivalente.

Reactivos:

Metanol: Grado HPLC, Baker (nº de catálogo 9093-03), o equivalente.

10 Parámetros del instrumento:

Lámpara: Na/Hal, nº de Cat. Perkin-Elmer B000-8754.

Celda: Microcell (100 mm), nº de Cat. Perkin-Elmer B004-1693.

Recorrido de la celda: 100 mm (1 decímetro)

Modo: OROT

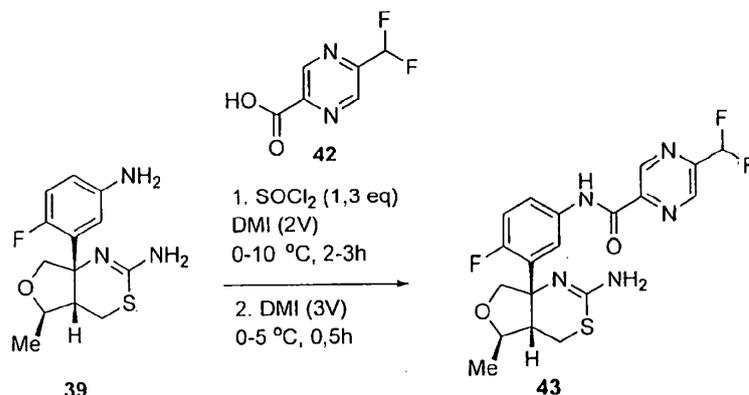
Longitud de onda: 589 nm

Temperatura de la celda: 20°C

Tiempo de integración: 2 segundos

Abertura: MICRO

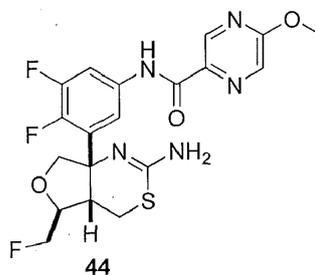
Temperatura del baño de agua: $20 \pm 1^\circ\text{C}$,



N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida. Se cargó ácido 5-(Difluorometil)pirazin-2-carboxílico **42** (0,68 pesos, 1,1 eq.) en un reactor y, si se necesitó, se secó mediante destilación azeotrópica con tolueno. Se añadió DMI (2,0 V), y la mezcla se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió cloruro de tionilo (0,337 V, 1,30 eq.) manteniendo la T interna por debajo de 10°C. La disolución resultante se agitó a 4-10°C, hasta que la conversión fue >95,0% mediante HPLC. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se cargó una disolución de **39** (1,0 peso, 1,0 eq.) en DMI (2,5 V), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La vasija se enjuagó con DMI (0,50 V), y la mezcla de reacción se agitó hasta que la conversión es >99%. Se cargó agua (12 V), y la mezcla resultante se agita a 15-20°C durante 0,5 h. Se añadieron EtOAc (15 V) y después NaOH ac. al 50% (1,5 pesos, 5,3 eq.), manteniendo T por debajo de 30°C. El pH se monitorizó para asegurarse de que está por encima de 10. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (5,0 V). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (5,0 V) y con agua dos veces (5,0 V cada vez). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite (0,50 en peso), enjuagando con EtOAc (3,0V). El filtrado se concentró a presión reducida a 40-50°C. Se cargó 1-propanol (15 V), y la mezcla se calentó hasta 90-100°C mientras se agita, hasta que se obtuvo una disolución transparente. La mezcla se enfrió hasta 0-5°C durante 2 h y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró, enjuagando con 1-propanol frío dos veces (2,5 V cada vez). El secado en un horno de vacío a 45°C toda la noche proporcionó el compuesto **43** del título como un sólido blancuzco con 81% de rendimiento aislado.

Ácido 5-(difluorometil)pirazin-2-carboxílico: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 4,72 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 2,06 (t, J = 54,2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 164,34, 151,67 (t, J_{CF} = 26,8 Hz), 145,45, 143,29, 141,04 (t, J_{CF} = 3,4 Hz), 112,59 (t, J_{CF} = 242,1 Hz).

N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,38 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 11,9, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 161,11, 156,94 (d, J_{CF} = 244,9 Hz), 154,91, 150,21 (t, J_{CF} = 25,8 Hz), 146,53, 143,30, 140,02 (t, J_{CF} = 4,0 Hz), 133,73 (d, J_{CF} = 2,6 Hz), 130,70 (d, J_{CF} = 11,6 Hz), 122,05 (d, J_{CF} = 3,9 Hz), 121,48 (d, J_{CF} = 8,8 Hz), 116,39 (d, J_{CF} = 25,3 Hz), 112,96 (t, J_{CF} = 239,8 Hz), 77,56 (d, J_{CF} = 5,3 Hz), 76,79, 66,49 (d, J_{CF} = 4,8 Hz), 45,16, 45,13, 22,60, 18,58.



N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-Amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4,5-difluorofenil)-5-metoxipirazin-2-carboxamida. Una suspensión de ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico (4,01 g, 0,026 moles, 1,10 equiv.) en N,N'-dimetilimidazolin-2-ona (22,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min., después se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de tionilo (2,24 ml, 0,031 moles, 1,3 equiv.), mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. La suspensión resultante se agitó a 0-10°C durante 2 horas mientras se convertía hasta una disolución transparente. En otra vasija, se disolvió (4aS,5S,7aS)-7a-(5-amino-2,3-difluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina **40** (7,60 g, 0,024 moles, 1,0 equiv.) en N,N'-dimetilimidazolin-2-ona (22,5 ml). La disolución resultante se añadió a la disolución de cloruro de acilo, mientras se mantiene temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se cargó agua (112 ml), mientras

se mantiene temperatura por debajo de 30°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min., y después se añadió EtOAc (112 ml). A esta mezcla se añadió, NaOH ac. al 50% (10,0 g), hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 11. La capa ac. se extrajo con EtOAc (75 ml). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl ac. sat. (38 ml) y agua (38 ml). Los orgánicos se filtraron sobre una almohadilla de gel de sílice (15 g) y se aclararon con EtOAc (37,5 ml).
 5 Los orgánicos se concentraron a vacío para producir un sólido. Al sólido se añadió 1-propanol (112 ml), y la suspensión se calentó hasta 100°C. La mezcla se enfrió hasta -10°C y se mantuvo durante 1 hora. El sólido se filtró, se enjuagó con 1-propanol frío (15 ml) y se secó a vacío (35°C) hasta peso constante para producir el compuesto **44** del título (8,18 g).

10 N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-Amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4,5-difluorofenil)-5-metoxipirazin-2-carboxamida: RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10,73 (s, 1H), 8,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,11 - 7,87 (m, 1H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,68 - 4,44 (m, 2H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 162,24, 162,20, 150,05 (dd, J_{CF} = 242,1, 14,4 Hz), 149,37, 144,42 (dd, J_{CF} = 245,5, 13,7 Hz), 142,18, 138,09, 134,73 (dd, J_{CF} = 10,3, 2,7 Hz), 134,03, 133,22 (d, J_{CF} = 9,1 Hz), 116,6, 108,42 (d, J_{CF} = 22,4 Hz), 83,98 (d, J_{CF} = 169,9 Hz), 79,21 (d, J_{CF} = 18,2 Hz), 77,96 (d, J_{CF} = 5,2 Hz), 66,26, 54,78, 36,23, 23,64.

HRMS Calculado para C₁₉H₁₈F₃N₅O₃S [M+H]⁺ 454,1161; encontrado 454,1149.

Rotación óptica específica [α]_D⁺ 115,3 (c 0,584, MeOH)

Parámetros de rotación óptica específica:

20 Equipo:

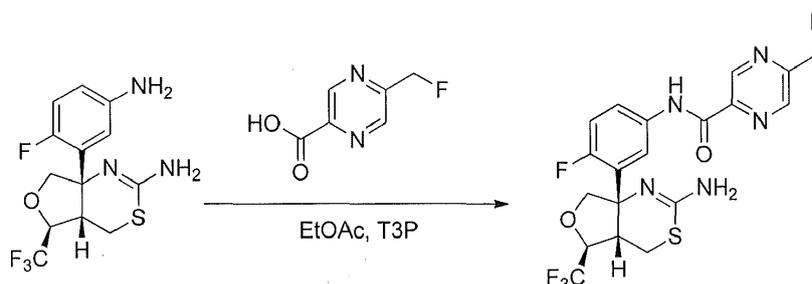
| | |
|---------------------------------|---|
| Polarímetro: | Perkin Elmer, modelo 341, o equivalente. |
| Celda: | Celda de Microglass, longitud de recorrido 100 mm, capacidad 1,0 ml, nº de Cat. Perkin-Elmer B001-7047. |
| Balanza | Balanza analítica calibrada capaz de pesar ± 0,1 mg |
| Baño de agua: | Enfriador NESLAB RTE 1121, o equivalente. |
| Material de vidrio volumétrico: | Clase A. |
| Patrón de cuarzo | Número de ID 098799, o equivalente. |
| Polarímetro: | Perkin Elmer, modelo 341, o equivalente. |

Reactivos:

Metanol: Grado HPLC, Baker (nº de catálogo 9093-03), o equivalente.

Parámetros del instrumento:

| | |
|-------------------------------|--|
| Lámpara: | Na/Hal, nº de Cat. Perkin-Elmer B000-8754. |
| Celda: | Microcell (100 mm), nº de Cat. Perkin-Elmer B004-1693. |
| Recorrido de la celda: | 100 mm (1 decímetro) |
| Modo: | OROT |
| Longitud de onda: | 589 nm |
| Temperatura de la celda: | 20°C |
| Tiempo de integración: | 2 segundos |
| Abertura: | MICRO |
| Temperatura del baño de agua: | 20 ± 1°C |



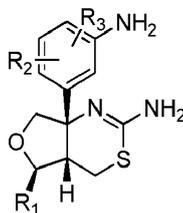
5 N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirazin-2-carboxamida. Se cargaron ácido 5-(fluorometil)pirazin-2-carboxílico (32,6 g, 1,05 equiv.) y (4aS,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (70,0 g, 1,0 equiv.) a un reactor, y se añadió EtOAc (630 ml) a la mezcla para dar una suspensión. Una disolución de T3P (146 g, 1,10 equiv., 50% en peso en EtOAc) (Archimica, Alemania) se añadió a temperatura ambiente, mientras se controla la temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó a 40-45°C >3 horas y se monitorizó mediante HPLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta 15-20°C, y se cargó agua (140 ml). Después de 10-15 minutos, se cargó hidróxido de amonio al 28% (175 ml) mientras se controla la temperatura por debajo de 30°C. Se añadió EtOAc (245 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc (490 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl ac. al 15% (140 ml) y con agua (140 ml). La capa orgánica se filtró sobre Celite (1,0 en peso) y se aclaró con EtOAc (140 ml). La disolución se concentró a vacío para obtener un sólido beige (rendimiento bruto cuantitativo), que se recristalizó en 1-propanol para producir N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirazin-2-carboxamida como un sólido blanco (70,0 g).

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10,89 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 7,3, 2,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,71 (d, J = 46,3 Hz, 2H), 4,77 - 4,61 (m, 1H), 4,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 13,9, 3,1 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 13,8, 3,8 Hz, 1H).

20 ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161,32 (s), 155,82 (d, J = 243,4 Hz), 153,71 (d, J = 18,7 Hz), 148,77 (s), 144,71 (d, J = 1,9 Hz), 143,30 (s), 141,01 (d, J = 5,6 Hz), 134,36 (d, J = 2,0 Hz), 128,20 (d, J = 12,1 Hz), 125,57 (c, J = 283,0 Hz), 123,12 (d, J = 3,6 Hz), 121,64 (d, J = 8,6 Hz), 116,35 (d, J = 25,2 Hz), 82,55 (d, J = 165,8 Hz), 78,37 (s), 76,44 (c, J = 30,6 Hz), 65,89 (d, J = 5,3 Hz), 35,89 (s), 23,01 (s).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de aminodihidrotiazina de Fórmula VII:



VII

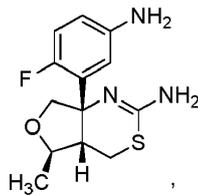
en la que:

5 R_1 es alquilo de C_{1-4} , en el que dicho grupo alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada, o cíclica, que está completamente saturada; y

R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o halo,

o una sal del mismo.

2. El compuesto de Fórmula VII de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

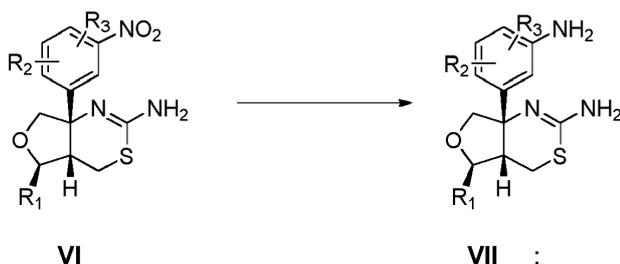


10

o una sal del mismo.

3. Un método para obtener un compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo, que comprende:

reducir un compuesto de Fórmula VI para formar un compuesto de Fórmula VII, como se muestra a continuación:



15

en las que:

R_1 es alquilo de C_{1-4} , en el que dicho grupo alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada, o cíclica, que está completamente saturada; y

R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o halo,

20 para obtener dicho compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo.

4. El método de la reivindicación 3, en el que dicha reducción del compuesto de Fórmula VI para formar el compuesto de Fórmula VII comprende las etapas de:

(a) añadir hierro en polvo a un disolvente de carbinol para formar una mezcla de los mismos;

(b) añadir ácido clorhídrico (HCl) a la mezcla de la etapa (a);

25 (c) calentar la mezcla de la etapa (b) hasta una temperatura de 31°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de la etapa (b) para formar una mezcla calentada; y

(d) añadir el compuesto de Fórmula VI, o una sal del mismo, a la mezcla calentada de la etapa (c),

para reducir de ese modo dicho compuesto de Fórmula VI para formar dicho compuesto de Fórmula VII, o una sal del mismo.

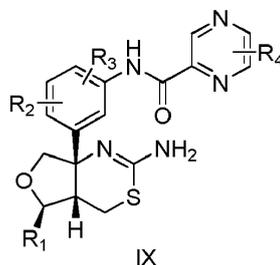
5 El método de la reivindicación 4, en el que dicho calentamiento de la etapa (c) es hasta una temperatura de 31°C hasta 80°C, preferiblemente durante un tiempo desde 0 hasta 4 horas, o en el que dicho calentamiento de la etapa (c) es hasta una temperatura de 40°C hasta 75°C, preferiblemente de 50°C hasta 65°C.

6. El método de la reivindicación 4 o 5, en el que dicho método comprende además la etapa de:

(e) enfriar la mezcla de la etapa (d) hasta una temperatura de 0°C hasta 30°C para formar una mezcla enfriada, en el que dicho enfriamiento es preferiblemente desde 0 hasta 4 horas.

10 7. El método de la reivindicación 4, 5 o 6, en el que el HCl se proporciona en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en: una cantidad de HCl estequiométrica con respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula VI; y una cantidad de HCl en exceso molar con respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula VI.

8. Un método para obtener un compuesto de Fórmula IX



15 en la que:

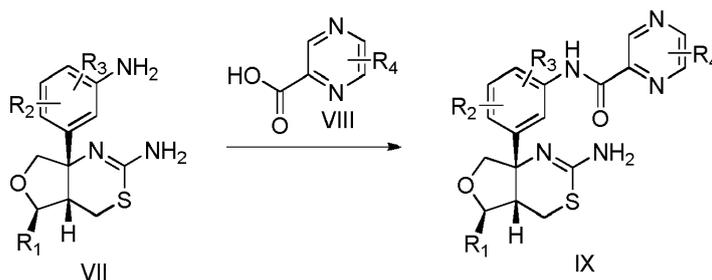
R₁ es alquilo de C₁₋₄, en el que dicho grupo alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada, o cíclica, que está completamente saturada; y

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o halo; y

20 R₄ es haloalquilo de C₁₋₆, en el que dicho grupo alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada, o cíclica, que está completamente saturada,

o una sal del mismo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VII con un ácido pirazincarboxílico de Fórmula VIII:



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se proporcionan anteriormente,

25 para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo.

9. El método de la reivindicación 8, en el que dicha reacción comprende las etapas de:

(a) añadir cloruro de tionilo a una disolución que comprende un compuesto de Fórmula VIII en un disolvente para obtener una mezcla formada; y

30 (b) añadir un compuesto de Fórmula VII a la mezcla formada de la etapa (a), para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo,

en la que dicha disolución que comprende un compuesto de Fórmula VIII en un disolvente preferiblemente se enfría antes de o durante dicha etapa (a) de adición, o se enfría a una temperatura de 0°C a 25°C antes de dicha etapa (a) de adición.

5 10. El método de la reivindicación 8 o 9, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en: N,N'-dimetilimidazolin-2-ona, tolueno, cloruro de metileno, dimetilformamida, N-metilpirrolidina, y dimetilacetamida.

11. El método de la reivindicación 8, en el que en el que dicha reacción comprende las etapas de:

(a) añadir acetato de etilo (EtOAc) a un compuesto de Fórmula VIII y un compuesto de Fórmula VII para obtener una mezcla formada; y

10 (b) añadir un anhídrido de ácido alquifosfónico a la mezcla formada de la etapa (a), para formar dicho compuesto de Fórmula IX, o una sal del mismo, en el que dicho alquilo es una cadena hidrocarbonada de cadena lineal, ramificada o cíclica, que está completamente saturada;

y en la que dicho anhídrido de ácido alquifosfónico es preferiblemente anhídrido de ácido propanofosfónico o anhídrido de ácido n-propilfosfónico, y

15 en la que dicha mezcla formada se mantiene preferiblemente a una temperatura de 0°C a 35°C durante dicha etapa (a) de adición.

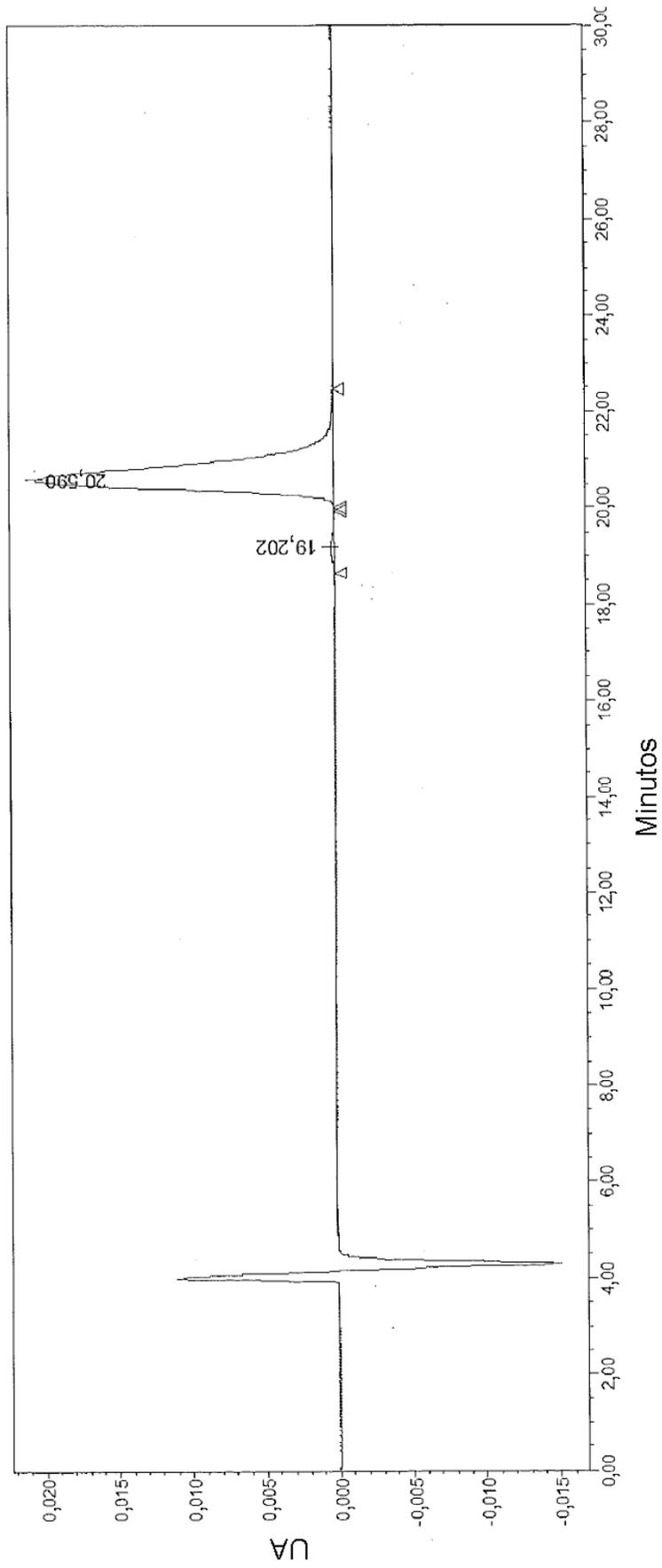


FIGURA 1A

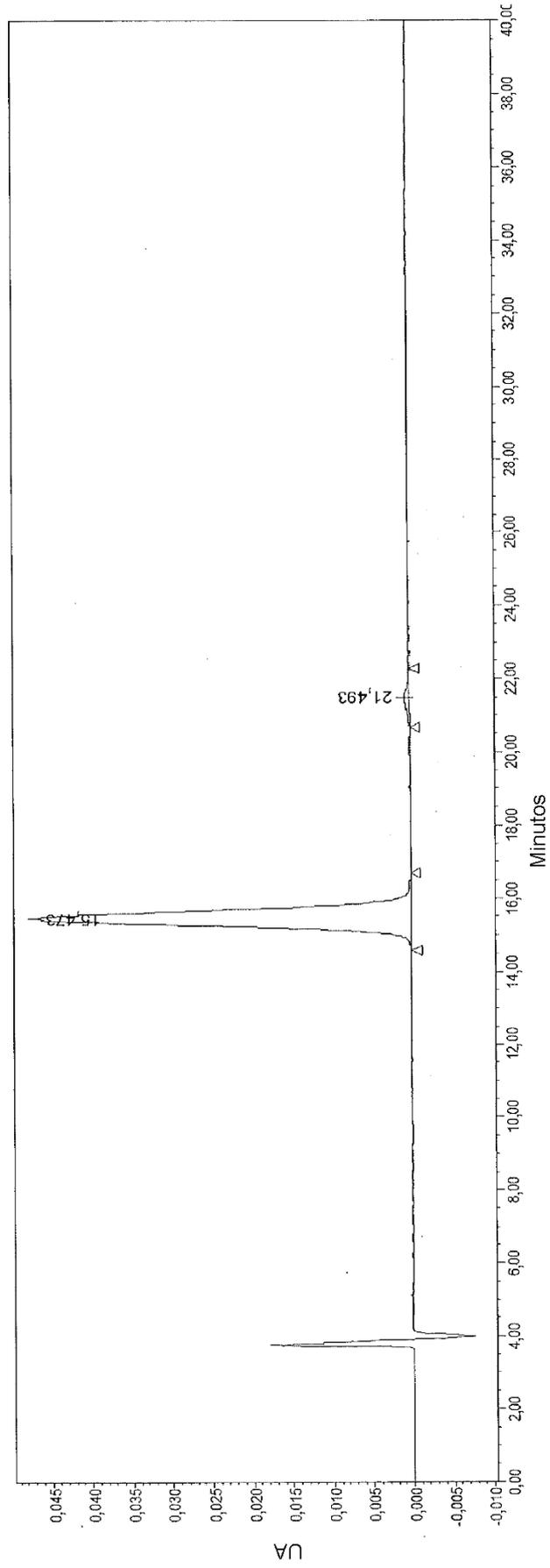


FIGURA 1B

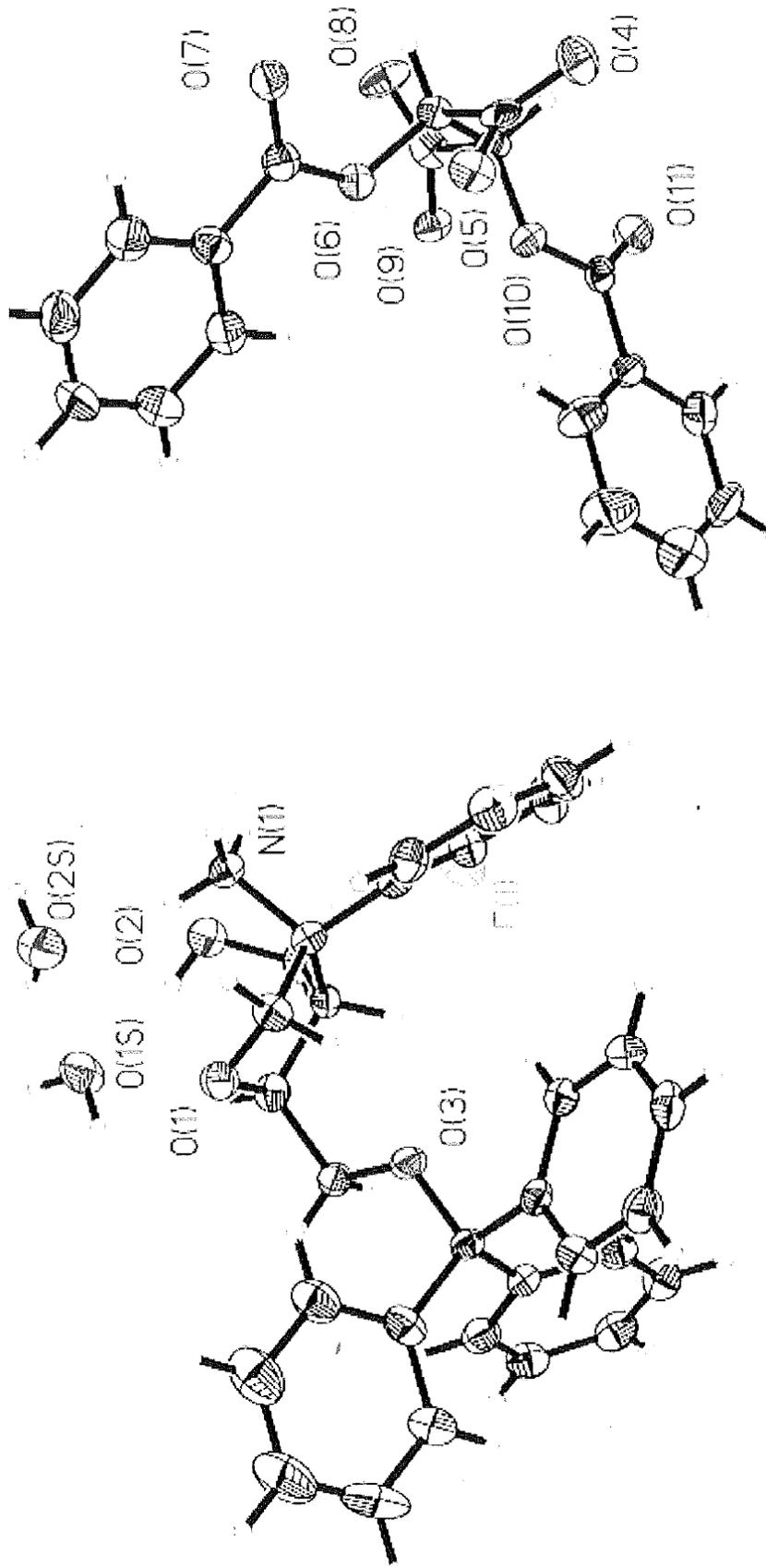


FIGURA 2