

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 028**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07C 215/44 (2006.01)

C07C 217/52 (2006.01)

C07C 219/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2008 PCT/US2008/009338**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2009 WO09042013**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 08832973 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2178880**

54 Título: **Proceso para la síntesis de inhibidores de enzima de activación de E1**

30 Prioridad:

02.08.2007 US 963008 P
25.01.2008 US 62378 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2018

73 Titular/es:

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 LANDSDOWNE STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US

72 Inventor/es:

ARMITAGE, IAN;
ELLIOT, ERIC, L.;
LANGSTON, MARIANNE;
LANGSTON, STEVEN, P.;
MCCUBBIN, QUENTIN, J.;
MIZUTANI, HIROTAKE;
STIRLING, MATTHEW y
ZHU, LEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 655 028 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la síntesis de inhibidores de enzima de activación de E1

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procesos para la síntesis de inhibidores de enzima de activación de E1.

Antecedentes de la Invención

10 La modificación de post-traducciona de proteínas mediante moléculas semejantes a ubiquitina (ubls) es un proceso regulatorio importante dentro de células, que juegan papeles clave al controlar muchos procesos biológicos incluyendo división de célula, señalización de célula y la respuesta inmune. Las ubls son proteínas pequeñas que están ligadas covalentemente a una lisina en una proteína diana a través de un enlace de isopéptido con una glicina C-terminal de la ubl. La molécula semejante a ubiquitina altera la superficie molecular de la proteína diana y puede afectar tales propiedades como interacciones de proteína-proteína, actividad enzimática, estabilidad y localización celular de la meta.

20 La ubiquitina y otras ubls se activan mediante una enzima E1 específica que cataliza la formación de un intermedio de acil-adenilato con la glicina C-terminal de la ubl. La molécula ubl activada después se transfiere al residuo de cisteína catalítica dentro de la enzima E1 a través de formación de un intermedio de enlace de tioéster. El intermedio de E1-ubl y un asociado E2, que resulta en un intercambio de tioéster en donde la ubl se transfiere a la cisteína de sitio activo de la E2. La ubl después se conjuga a la proteína diana, ya sea directamente o en conjunción con una ligasa E3m a través de formación de enlace de isopéptido con el grupo amino de una cadena lateral de lisina en la proteína diana.

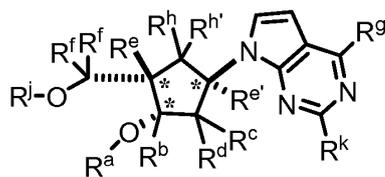
30 Apuntar a enzimas de activación de E1 proporciona una oportunidad única para interferir con una variedad de trayectorias bioquímicas importantes para mantener la integridad de división de célula y señalización de célula. La función de enzimas de activación de E1 en el primer paso de trayectorias de conjugación de ubl; de esta manera, inhibición de una enzima de activación de E1 modulará específicamente las consecuencias biológicas de corriente debajo de la modificación de ubl. Como tal, la inhibición de estas enzimas de activación, y la inhibición resultante de efectos de corriente debajo de conjugación de ubl, representa un método para interferir con la integridad de la división de célula, señalización de célula, y diversos aspectos de fisiología celular que son importantes para mecanismos de enfermedad. De esta manera, las enzimas E1 tales como UAE, NAE, y SAE, como reguladores de diversas funciones celulares, son metas terapéuticas potencialmente importantes para la identificación de acercamientos novedosos a tratamientos de enfermedades y desórdenes.

40 Langston S. Y col., solicitud de patente de EE.UU. No. de Serie 11/700,614, que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad, describe compuestos que son inhibidores efectivos de enzimas de activación E1, particularmente NAE. Los compuestos son útiles para inhibir actividad E1 in Vitro e in vivo y son útiles para el tratamiento de desórdenes de proliferación de célula, particularmente cáncer, y otros desórdenes asociados con actividad de E1. Una clase de compuestos descritos en Langston y col., son sulfamatos de ((1S-2S,4R)-w-hidroxi-4-{7H-pirroló[s,e-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4 sustituidos. La síntesis química eficiente de estos compuestos puede ser retardada debido a los múltiples centros estereogénicos en estos compuestos. De esta manera, existe una necesidad de procesos adicionales para la preparación de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4 sustituidos.

Descripción de la Invención

50 La presente invención proporciona procesos para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-sustituidos, que son útiles como inhibidores de enzima de activación de E1.

55 En un aspecto la invención se refiere a un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo; en donde:

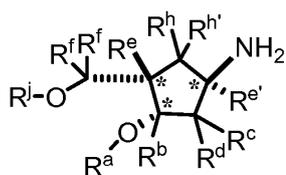
60 las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;

R^a es un hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo protector del grupo sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-OR^{aa}; o R^a tomado junto con R^l y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb}); o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb});

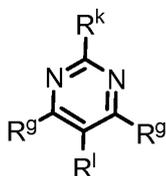
- 5 R^b es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
- R^c es hidrógeno, fluoro, cloro, -OH, -O-R^m o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;
- 10 R^d es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
- R^e es hidrógeno o alifático C₁₋₄;
- R^{e'} es hidrógeno o alifático C₁₋₄;
- 15 cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
- R^g es cloro, fluoro, yodo o bromo;
- 20 R^h es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
- R^{h'} es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
- 25 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo protector del grupo sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-OR^{aa}; o R^j tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb});
- R^k es hidrógeno o alifático C₁₋₄;
- 30 R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo protector del grupo sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-OR^{aa}; o R^m tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb});
- 35 R^{aa} es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; y
- R^{bb} es hidrógeno o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

comprendiendo dicho proceso la etapa de combinar un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III) para proporcionar un compuesto de fórmula (I);

40



(II)



(III)

45 en donde

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;

50 cada una de las variables R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^g, R^h, R^{h'}, R^j, R^k y R^m en las fórmulas (II) y (III) es como se define en la fórmula (I);

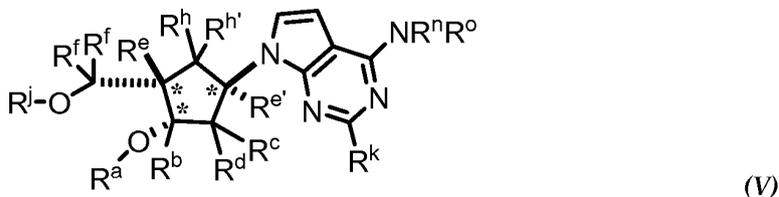
R¹ es -CH₂CHO;

en el que dicha etapa de combinación comprende la etapa:

aa) tratar un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base.

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

- 5 c) tratar el compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula HNR^nR^o para formar un compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo;



10 en donde:

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;

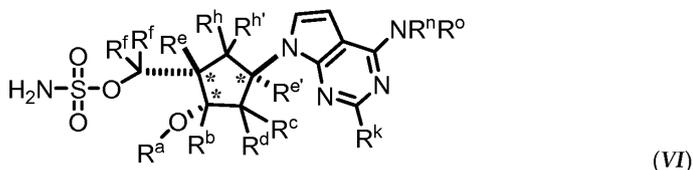
- 15 cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e , R^f , R^h , R^h , R^j , R^k y R^m en la fórmula (V) es como se define en la fórmula (I);

R^n es H o alifático C_{1-4} ; y

- 20 R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa:

- 25 d) sulfamoilar un compuesto de fórmula (V), en donde R^j es hidrógeno para formar un compuesto de fórmula (VI), o una sal del mismo;

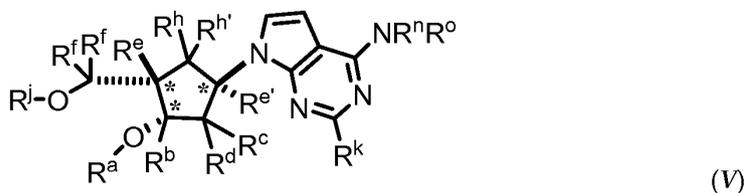


en donde:

- 30 las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;

35 cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e , R^f , R^h , R^h , R^k , R^m , R^n y R^o en la fórmula (VI) es como se define en la fórmula V.

También se desvela un proceso para formar un compuesto de fórmula (V):



- 40 o una sal del mismo; en donde:

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en las posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;

- 45 R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos que intervienen forman un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

R^b es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, fluoro, cloro, -OH, -O- R^m o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^d es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

5 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

$R^{e'}$ es hidrógeno o alifático de C_{1-4} ;

cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

10

R^h es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

$R^{h'}$ es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

15 R^j es hidrógeno o un grupo protector hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

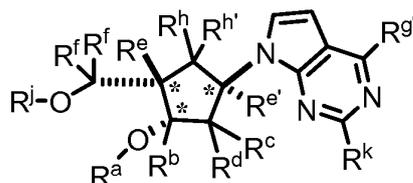
R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

20 R^m es un grupo protector hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

R^n es H o alifático C_{1-4} ;

25 R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico;

comprendiendo dicho proceso tratar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

30

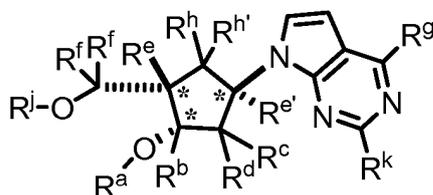
con una amina de fórmula HNR^nR^o , en donde:

cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , $R^{h'}$, R^j , R^k y R^m en la fórmula (Ia) es como se define en la fórmula (V); y

35

R^g' es un grupo saliente.

También se desvelan compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

40

o una sal de los mismos; en donde:

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en asterisco indican estereoquímica absoluta;

45

R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

50

R^b es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, fluoro, cloro, -OH, -O- R^m o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^d es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

5 $R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^g es un grupo saliente;

10

R^h es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

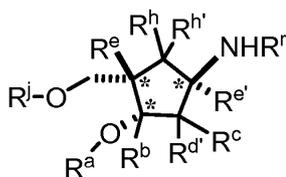
$R^{h'}$ es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

15 R^j es hidrógeno o un grupo protector hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; y

20 R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico.

También se desvelan compuestos de fórmula (IIa):



(IIa)

25

o una sal de los mismos; en donde

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica absoluta;

30

R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos de intervienen forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

35 R^b es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, fluoro, cloro, -OH, -O- R^m o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

40 R^d es hidrógeno, fluoro, bromo, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

$R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

45 R^h es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

$R^{h'}$ es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

50 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos de carbono que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico; y

55 R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina.

Los procesos de esta invención incluyen aquellos generalmente descritos anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las descripciones detalladas de procesos y compuestos proporcionados abajo. Los términos usados en el presente documento serán proporcionados con los siguientes métodos definidos, a menos que se indique de otra manera.

60

Como se usa en el presente documento, el término “E1”, “enzima E1”, o “enzima de activación de E1” se refiere a cualquiera de una familia de enzimas de activación dependientes de ATP relacionadas involucradas en activar o promover conjugación de ubiquitina o semejante a ubiquitina (colectivamente “ubl”) a moléculas diana. La función de enzimas de activación a través de una formación de intermedio de adenilación/tioéster para transferir la ubl apropiada a la enzima de conjugación de E2 respectiva a través de una reacción de trastiolación. La ubl-E2 activada resultante promueve conjugación final de la ubl a una proteína diana. Una variedad de proteínas celulares que juegan un papel en señalización de célula, ciclo de célula, y voltear proteína son sustratos para conjugación de ubl que se regula a través de enzimas de activación de E1 (v. gr., NAE, UAE, SAE). A menos que se indique de otra manera por el contexto, el término “enzima E1” se pretende que se refiera a cualquier proteína de enzima de activación de D1, incluyendo, sin limitación, enzima de activación de nedd8 (NAE (APPBP1/uba3)), enzima de activación de ubiquitina (UAE (Uba1)), enzima de activación de sumo (SEA (Aos1/Uba2)), o enzima de activación ISG15 (Ube1L), preferentemente NAE, SAE o UAE humana, y más preferentemente NAE.

La frase “inhibidor de enzima” o “inhibidor de enzima E1” se usa para significar un compuesto que tiene una estructura como se define en el presente documento, que es capaz de interactuar con una enzima E1 e inhibir su actividad enzimática. Inhibir actividad enzimática E1 significa reducir la capacidad de una enzima E1 de activar conjugación semejante a ubiquitina (ubl) a un péptido de sustrato o proteína (v. gr., ubiquitinación, neddilación, sumoilación).

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, de cadena recta, ramificada o cíclica, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Por ejemplos los grupos alifáticos apropiados incluyen grupos sustituidos o no sustituidos lineales, ramificados o cíclicos de alquilo, alquenilo, alquinilo e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. En diversas realizaciones, el grupo alifático tiene 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 carbonos.

Los términos “alquilo”, “alquenilo”, y “alquinilo”, usados solos o como parte de una fracción mayor, se refieren a un grupo alifático cadena recta y ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Para propósitos de la presente invención, el término “alquilo” se usará cuando el átomo de carbono que liga el grupo alifático al resto de la molécula es un átomo de carbono satura. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir insaturación en otros átomos de carbono. De esta manera, los grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo, y hexilo.

Para propósitos de la presente invención, el término “alquenilo” se usará cuando el átomo de carbono que liga el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un enlace doble de carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, y 1-hexenilo.

Para propósitos de la presente invención, el término “alquinilo” se usará cuando el átomo de carbono que liga el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un enlace triple de carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, y 1-hexinilo.

El término “cicloalifático”, usado solo o como parte de una fracción mayor, se refiere a un sistema de anillo alifático cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a aproximadamente 14 miembros, en donde el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos no limitativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico con puente o fundido que tiene 6-12, 6-10, o 6-8 átomos de carbono de anillo, en donde cualquier anillo individual en el sistema de anillo bicíclico tiene 3-8 miembros.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el anillo cicloalifático, tomados junto con los átomos de anillo que intervienen, forman un anillo sustituido fundido de 5- a 6-miembros aromático o 3- a 8 miembros no aromático que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. De esta manera, el término “cicloalifático” incluye anillos alifáticos que están fundidos a uno o más anillos de arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Los ejemplos no limitativos incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, decahidronaftilo, o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de fijación está en el anillo alifático. El término “cicloalifático” se puede usar de manera intercambiable con los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, “carbociclo” o “carbocíclico”.

Los términos “arilo” y “ar-”, usados solos o como parte de una fracción mayor, v. gr., “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo” se refieren a un hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₄, que comprende uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo arilo de C₆₋₁₀. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el anillo arilo, tomados junto con los átomos de anillo que intervienen, forman un anillo opcionalmente sustituido, fundido de 5- a 6-miembro o de 4- a 8 miembros, no aromático que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. De esta manera, el término “arilo”, como se usa en el presente documento, incluye grupos en los que un anillo aromático se funde a uno o más anillos de heteroarilo, cicloalifático o

heterocíclico, en donde el radical o punto de fijación está en el anillo aromático. Los ejemplos no limitativos de dichos sistemas de anillo fundidos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo, y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferentemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "grupo arilo", "fracción de arilo", y "anillo de arilo".

Un grupo "aralquilo" o arilalquilo" comprende un grupo arilo ligado covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales independientemente está sustituido opcionalmente. Preferentemente, el grupo aralquilo es arilo de C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₆), arilo de C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₄), o arilo de C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₃), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo, y naftilmetilo.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de una fracción mayor, v. gr., heteroaralquilo, o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente 5, 6, 9, o 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10, o 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piradiazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftilridinilo, y pteridinilo. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el heteroarilo, tomados junto con los átomos de anillo que intervienen, forman un anillo aromático opcionalmente sustituido fundido de 5- a 6-miembro o anillo no aromático de 4- a 8-miembros que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. De esta manera, los términos "heteroarilo" y "heteroar-" como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fundido a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterocíclico, en donde el radical o punto de fijación está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4,9-xazi8n-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferentemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático", cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están sustituidas opcionalmente.

Como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable y hacen referencia a un monocíclico de 3- a 7-miembros estable, o a una fracción heterocíclica fundida de 7- a 10-miembros, o de puente de 6- a 10-miembro bicíclica que está ya sea saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se usan con referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye nitrógeno sustituido. Como un ejemplo en un anillo heterociclilo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o ⁺NR (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico se puede ligar a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable, y cualquiera de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de estos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, tomados junto con los átomos de anillo que intervienen, forman un anillo opcionalmente sustituido fundido de 5- a 6-miembros aromático o de 3- a 8-miembros no aromático que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. De esta manera, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "fracción heterocíclica" y "radical heterocíclico", se usan de manera intercambiable en el presente documento, e incluyen grupos en los que el anillo heterociclilo se funde a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, en donde el radical o punto de fijación está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferentemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "heterociclicialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones de alquilo y heterociclilo independientemente están sustituidas opcionalmente.

Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una fracción de anillo que incluye un enlace doble o triple entre átomos de anillo. El término "parcialmente insaturado" se pretende que

abarque anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no se pretende incluir fracciones de arilo o heteroarilo, como se definen en el presente documento.

5 Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alqueno o alcoxi, según sea el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático en donde el halógeno es fluoro. Los ejemplos no limitativos de fluoroalifáticos incluyen $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, y $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

10 El término "grupo enlazador" o "enlazador" significa una fracción orgánica que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores típicamente comprenden un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, o una cadena de átomos, tal como una cadena de alqueno. La masa molecular de un enlazador está típicamente en el intervalo de aproximadamente 14 a 200, preferentemente en el intervalo de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. En algunas realizaciones, el enlazador es una cadena de alqueno de C_{1-6} .

15 El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alqueno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(\text{CH}_2)_n-$, en donde n es un entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alqueno sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplaza con un sustituyente. Los sustituyentes apropiados incluyen aquellos abajo descritos para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alqueno también puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

20 Una cadena de alqueno también puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena de alqueno está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad de metileno interna se reemplaza con el grupo funcional. Los ejemplos de "grupos funcionales de interrupción" apropiados incluyen $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^+)-$, $-\text{N}(\text{R}^+)-$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{o})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$, $-\text{C}(\text{NR}^+)=\text{N}$, $-\text{C}(\text{OR}^*)=\text{N}$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-$, o $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2$. Cada R^+ , independientemente, es hidrógeno o un arilo alifático opcionalmente sustituido, heteroarilo, o grupo heterocíclico, o dos R^+ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5-8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, y S. Cada R^* independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido.

25 Los ejemplos de cadenas de alqueno de C_{3-6} que se han "interrumpido" con $-\text{O}-$ incluyen $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, y $-\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)-$. Otros ejemplos de cadenas de alqueno que se "interrumpen" con grupos funcionales incluyen $-\text{CH}_2\text{ZCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_x\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$, y $-(\text{CH}_2)_4\text{Z}(\text{CH}_2)-$, en donde Z es uno de los grupos funcionales de "interrupción" arriba enumerados.

35 Un experto en la materia reconocerá que cuando una cadena de alqueno que tiene una interrupción está fijada a un grupo funcional, ciertas combinaciones no son suficientemente estables para uso farmacéutico. Solamente compuestos estables y químicamente factibles están dentro del alcance de la presente invención. Un compuesto estable o químicamente factible es uno en el que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente $+40^\circ\text{C}$, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante por lo menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad suficientemente prolongada para ser útil para administración terapéutica o profiláctica a un paciente.

40 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que un radical de hidrógeno de una fracción designada se reemplaza con el radical de un sustituyente especificado, siempre que la sustitución resulta en un compuesto estable o químicamente factible. La frase "uno o más sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un número de sustituyentes que iguala de una al número máximo de sustituyentes posibles basados en el número de sitios de enlace disponibles, siempre que las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química se llenen. A menos que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

45 Como se usa en el presente documento, el término "independientemente seleccionado" significa que el mismo o diferentes valores se pueden seleccionar para múltiples casos de una variable dada en un solo compuesto.

50 Un arilo (que incluye la fracción arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye la fracción heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes apropiados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo que incluye $-\text{halo}-$, $-\text{NO}_2-$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{SR}^{(\text{x})}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{(\text{x})}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{OO}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_3$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^{\text{OO}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_x$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^{\text{OO}}$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-$

P(O)-OR*, y-P(O)(NR⁺)-N(r⁺)₂, en donde R^{oo} es un grupo alifático opcionalmente sustituido o arilo, y R⁺ y R* son como se define anteriormente, o dos sustituyentes adyacentes, tomados junto con sus átomos que intervienen, forman un anillo de 5-6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 átomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático se puede sustituir con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes apropiados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, sin limitación, aquellos arriba enumerados para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, -N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R^{oo}, =N-NHSO_xR^{oo}, O =N-R*, en donde cada R* y R^{oo} es como se define anteriormente.

Los sustituyentes apropiados en el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(L)R*, -SO₂N(r*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, y -NR*SO₂R*, en donde cada R* es como se define anteriormente.

El término "alrededor" se usa en el presente documento para significar aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor. Cuando el término "alrededor" se usa en conjunción con una escala numérica, modifica es escala extendiendo los límites por arriba y debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "alrededor" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por arriba y abajo del valor manifestado por una variación de 10 %.

Como se usa en el presente documento, el término "comprende" significa "incluye, pero no está limitado a".

A menos que se manifieste de otra manera, las estructuras ilustradas en el presente documento también se pretende que incluyan compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura, excepto por la reposición de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido por ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de la invención.

Como también será evidente un experto en la materia que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas de los compuestos estando dentro del alcance de la invención. A menos que la configuración estereoquímica se defina expresamente, las estructuras ilustradas en el presente documento se pretende que incluyan todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, a menos que se indique de otra manera, los isómeros estereoquímicos sencillos así como mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Por vía de ejemplo, los compuestos de fórmula (VI) en donde R^c es -OH pueden tener configuración R o S en el átomo de carbono que contiene R^c. Ambos de los isómeros estereoquímicos R y S. Así como todas las mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Cuando la configuración estereoquímica en un centro asimétrico dado se define por estructura, a menos que se manifieste de otra manera, la configuración ilustrada indica estereoquímica relativa a otros centros asimétricos en la molécula. Cuando la configuración estereoquímica se define por nombre químico, las designaciones (rel), (R*), y (S*) indican estereoquímica relativa, mientras que las designaciones (R), (S), (+), (-), y (abs) indican estereoquímica absoluta.

En los compuestos de fórmula (I)-(VI), las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones con asteriscos que indican estereoquímica relativa, a menos que se manifieste expresamente que indica estereoquímica absoluta. Preferentemente, la pureza diastereomérica del compuesto es al menos 80 %, más preferentemente al menos 90 %, todavía más preferentemente por lo menos 95 %, y de manera más preferible al menos 99 %. Como se usa en el presente documento, el término "pureza enantiomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica absoluta ilustrada, expresada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto ilustrado y su enantiómero.

En algunas realizaciones, las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones de asterisco indican estereoquímica absoluta así como relativa. Preferentemente, la pureza enantiomérica del compuesto es al menos el 80 %, más preferentemente al menos el 90 %, más preferentemente aún al menos el 95 % y lo más preferentemente al menos el 99%. Como se usa en el presente documento, la frase "pureza diastereomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica relativa representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total de todos los diastereómeros presentes.

Los métodos para determinar pureza diastereomérica y enantiomérica son bien conocidos en la materia. La pureza diastereomérica se puede determinar mediante cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y sus diastereómeros. Los ejemplos de métodos analíticos apropiados incluyen, sin limitación, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR), cromatografía de gas (GC), y cromatografía líquida de funcionamiento elevado (HPLC). De manera similar, la pureza enantiomérica se puede determinar mediante cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y su enantiómero. Los ejemplos

de métodos analíticos apropiados incluyen, sin limitación, GC o HPLC usando un material de empaque de columna quiral. Los enantiómeros también pueden ser distinguibles mediante GC o HPLC usando un material de empaque de columna aquiral si se deriva primero con un agente de derivación ópticamente enriquecido, v. gr., ácido de Mosher. De manera similar, los enantiómeros también se pueden distinguir mediante NMR si se deriva primero con un agente de derivación ópticamente enriquecido.

Como se utiliza en el presente documento, el término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional hidroxilo de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a las condiciones de reacción a las que el sustrato protegido se someterá; y iii) es removible de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional de hidroxilo bajo condiciones que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato. Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector de diol cíclico" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional diol de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a condiciones de reacción a las que el sustrato protegido se someterá; y iii) es removible de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional diol bajo condiciones que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato. Los grupos hidroxilo de 1,2- y 1,3-dioles se pueden proteger individualmente con grupos de protección de hidroxilo o se pueden proteger conjuntamente con un grupo protector de diol cíclico.

Como se usa en el presente documento el término "grupo protector lábil de ácido" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional de sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a condiciones de reacción a las que el sustrato protegido se someterá; y iii) es removible de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional bajo condiciones ácidas que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato. Los grupos amina e hidroxilo están entre los grupos funcionales que se puede proteger con un grupo protector lábil de ácido.

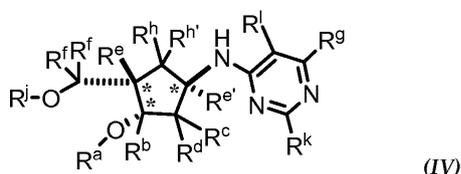
Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector de amina" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional de amina de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a condiciones de reacción a las que el sustrato protegido se someterá; y iii) es removible de un sustrato protegido para liberar la amina bajo condiciones que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato.

Los grupos protectores de hidroxilo, grupos protectores de diol cíclico, grupos protectores lábiles de ácido y grupos protectores de amina que son apropiados para uso en los procesos y compuestos de la presente invención son conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la materia. Las propiedades químicas de estos grupos protectores, métodos para su introducción y su retirada se pueden encontrar, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups of Organic Synthesis* (4^ª ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007).

Los procesos y compuestos de la presente invención se ilustran adicionalmente por las descripciones detalladas y ejemplos ilustrativos proporcionados a continuación.

La invención se refiere a un proceso para formar un compuesto de fórmula (I) combinando un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III). Un proceso para formar un compuesto de Fórmula (I) que se desvela pero no se reivindica, comprende combinar un compuesto de fórmula (II), como se define en el presente documento, pero donde R¹ es -CH₂CH(OR^{1'})₂ y cada R^{1'} es independiente alifático C₁₋₆, o dos R^{1'} se toman juntos con los átomos de oxígeno y carbono que intervienen para formar una fracción de acetal cíclico opcionalmente sustituido de 5- o 6 miembros, donde el proceso comprende las etapas:

a) tratar un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):



donde:

cada una de las variables R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^g, R^h, R^{h'}, Rⁱ, R^k y R^m en la fórmula (IV) es como se define en la fórmula (I);

R¹ es -CH₂CH(OR^{1'})₂; y

cada R^{1'} es independientemente alifático C₁₋₆, o dos R^{1'} se toman junto con los átomos de oxígeno y de carbono que intervienen para formar un resto acetal cíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

b) tratar una mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (IV) con un ácido para formar el compuesto de fórmula (I).

La etapa a) involucra una reacción de desplazamiento nucleófilo entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) para formar compuestos de fórmula (IV). Los compuestos de fórmula (IV) se pueden convertir después en compuestos de fórmula (I) sin aislamiento por las condiciones de la etapa b). Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se pueden aislar y/o purificar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia y convertirse en compuestos de fórmula (I) en una sección separada. (Véase J. A. Secrist y col. J. Med. Chem. 1984, 27, 534-536; R. B. Talekar y R. H. Wightman Tetrahedron, 1997, 53, 3831-3842). La etapa b) involucra tratamiento con un ácido, que conduce a la retirada catalizada con ácido de los grupos acetal junto con ciclación para formar el sistema de anillo 7H-pirrol[2,3-di]pirimidin-7-ilo.

La etapa a) se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de una base tal como una base metálica alcalino térreo o una base de amina orgánica. Los ejemplos de una base metálica alcalino térreo incluyen, pero no están limitados a, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno de litio, carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio, hidruro de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de potasio, y terc-butóxido de sodio. Otras bases metálica alcalino térreo incluyen, pero no están limitados a, carbonato de cesio e hidróxido de cesión. Las bases de amina orgánica incluyen, pero no están limitadas a, trietilaminas, aminas cíclicas, piridinas y piridinas sustituidas. Los ejemplos de estas incluyen, pero no están limitadas a, trietilamina, trietilendiamina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, di-terbutilpiridina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, tetrametilguanidina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y N,N'-diisopropiletilamina. Otras bases de amina orgánica incluyen, pero no están limitadas a, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, tributilamina y tripropilamina. Preferentemente, la base usada en la etapa a) se selecciona de carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, N,N'-diisopropiletilamina, piridina, y 2,6-lutidina.

El tratamiento de la etapa a) se puede realizar a temperatura de reacción ambiental o elevada, aun cuando las temperaturas elevadas pueden resultar en tiempos de reacción más cortos.- La selección de una temperatura de reacción tiempo de reacción apropiados dependerá en gran parte de la base y disolvente usados. Un experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y tiempo de reacción apropiados en vista de las condiciones de reacción que se están usando.

La etapa a) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 20 °C, 45 °C o 60 °C. La etapa a) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción no mayores de 120 °C, 105 °C o 90 °C. Cualesquiera escalas que abarcan estas temperaturas elevadas y bajas se incluyen dentro del alcance de la divulgación. La etapa a) preferentemente se realiza a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C, aproximadamente 45 °C a aproximadamente 105 °C, o aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C.

El ácido usado en la etapa b) es un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen, pero no están limitados a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen pero no están limitados a ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido trifluorometansulfónico. Preferentemente, el ácido en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido tricloroacético, ácido acético, y ácido fórmico.

El tratamiento de la etapa b) preferentemente se realiza a temperatura de reacción ambiente o elevada, aun cuando las temperaturas elevadas pueden resultar en tiempos de reacción más cortos. La selección de la temperatura de reacción y tiempo de reacción apropiados dependerá en gran parte en el ácido y disolvente usados. Un experto en la materia será capaz de seleccionar temperatura y tiempo de reacción apropiados en vista de las condiciones de reacción que se están usando.

La etapa b) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 20 °C, 40 °C, o 50 °C. La etapa b) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción no mayores de aproximadamente 90 °C, 70 °C, 60 °C o 50 °C. Cualesquiera escalas que abarquen estas temperaturas elevadas y bajas se incluyen dentro del alcance de la invención. La etapa b) se realiza preferentemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90°, aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, o aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C. La etapa b) se realiza preferentemente a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 60 °C.

La etapa a) y la etapa b) pueden llevarse a cabo independientemente en un disolvente o diluyente que comprende uno o más de etanol, isopropanol, sec-butanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno anisol, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo, o mezclas de los mismos. Cada uno de la etapa a) y la etapa b) pueden llevarse a cabo en un disolvente que comprende etanol acuoso, isopropanol acuoso, sec-butanol acuoso, tetrahidrofurano acuoso, 1,4-dioxano acuoso, o mezclas de los mismos. Cada uno de la

etapa a) y paso b) puede llevarse a cabo en un disolvente que comprende etanol, isopropanol, sec-butanol, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o una mezcla de los mismos.

5 Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción puede dejarse enfriar a temperatura ambiente, se concentra y después se añade a una solución acuosa, después de lo cual el producto resultante se recoge mediante filtración y se seca. La mezcla de reacción concentrada puede añadirse a agua. En algunas otras realizaciones, la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla de reacción concentrada se añade a una solución básica acuosa para neutralizar el ácido introducido en la etapa b). Los ejemplos de solución básica acuosa incluyen, pero no están limitados a, carbonato de sodio acuoso, carbonato de potasio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso.

10 Preferentemente, el proceso que comprende las etapas a) y b) para formar compuestos de fórmula (I), en donde R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$ se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

15 (i) la base en la etapa a) es trietilamina;

(ii) el tratamiento de la etapa a) se lleva a cabo en isopropanol acuoso;

20 (iii) el tratamiento de la etapa b) se lleva a cabo en isopropanol acuoso;

(iv) el tratamiento de la etapa a) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C; y

25 (vi) el tratamiento de la etapa b) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C.

30 Donde R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$, los compuestos de fórmula (IV) se pueden aislar y opcionalmente purificar mediante conocidos por los expertos en la materia y convertirse en compuestos de fórmula (I) en una reacción separada. Las condiciones son como se describen anteriormente para la etapa b). Preferentemente, el proceso para formar el compuesto de fórmula (I) del compuesto de fórmula (IV), en donde R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)_2$ se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

(i) el tratamiento se lleva a cabo en isopropanol acuoso;

35 (ii) el ácido es ácido clorhídrico; y

(iii) el tratamiento se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C.

40 La invención proporciona un proceso para formar un compuesto de fórmula (I) que comprende tratar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en donde R^1 es $-\text{CH}_2\text{CHO}$, en presencia de una base. En esta realización, la combinación de compuestos de fórmula (II) y fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (I) ocurre en una sola etapa, etapa aa):

45 aa) tratar un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base.

Las bases, disolventes y temperaturas de reacción apropiadas y preferidas para la etapa aa) son como se describe anteriormente para la etapa a).

50 Preferentemente, el proceso para formar un compuesto de fórmula (I) que comprende tratar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en donde R^1 es $-\text{CH}_2\text{CHO}$, en presencia de una base se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

55 (i) la base en la etapa aa) es trietilamina;

(ii) el tratamiento de la etapa aa) se lleva a cabo en isopropanol; y

60 (iii) el tratamiento de la etapa aa) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C.

En algunas realizaciones, después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se concentra y después se añade a una solución acuosa, después de lo cual el producto resultante se recoge mediante filtración y se seca. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción concentrada se añade a agua. En algunas otras realizaciones, la mezcla de reacción concentrada se añade a una solución acuosa de cloruro de sodio. En todavía algunas otras realizaciones, la mezcla de reacción concentrada se añade a una

solución básica acuosa. Los ejemplos de solución básica acuosa incluyen, pero no están limitadas a, carbonato de sodio acuoso, carbonato de potasio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso.

En algunas realizaciones, el proceso arriba descrito comprende además la etapa

- 5 c) tratar el compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula HNR^nR^o en forma de un compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo.

En otras realizaciones, la etapa c) se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un ácido o una base. En algunas realizaciones, la base es una base metálica alcalino térreo o una base de amina orgánica. Los ejemplos de estas bases se describen arriba para la etapa a). Preferentemente, la base en la etapa c) se selecciona de carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, N,N'-diisopropiletilamina, piridina y 2,6-lutidina. La base se puede usar en cantidades equimolares, en exceso, o, si es apropiado, como el disolvente para la reacción.

En algunas realizaciones, el tratamiento de la etapa c) se lleva a cabo en un disolvente o diluyente que comprende uno o más de etanol, isopropanol, sec-butanol, n-butanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, anisol, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidiona, sulfóxido de dimetilo, diglima, o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la etapa c) se puede llevar a cabo en agua, o en una mezcla de disolvente acuosa que comprende uno o más de los disolventes arriba enumerados. En algunas realizaciones, la etapa c) se puede llevar a cabo sin un disolvente o diluyente empleando un exceso de amina HNR^nR^o . En algunas realizaciones, el tratamiento de la etapa c) se lleva a cabo en un disolvente o diluyente que comprende uno o más de tolueno, anisol, N,N'-dimetilformamida, sec-butanol, diglima, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona.

El tratamiento de la etapa c) preferentemente se realiza a temperaturas de reacción ambiente o elevada. En algunas realizaciones, el tratamiento de la etapa c) se realiza bajo condiciones de irradiación de microondas. La selección de una temperatura de reacción y tiempo de reacción apropiados dependerá en gran parte de la base y disolvente usados. Un experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y tiempo de reacción apropiados en vista de las condiciones de reacción que se están usando.

En algunas realizaciones, la etapa c) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 50 °C, 90 °C o 130 °C. En algunas realizaciones, la etapa c) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción no mayores de aproximadamente 160 °C o 145 °C. Cualesquiera escalas que abarquen estas temperaturas de reacción altas y bajas se incluyen dentro del alcance de la invención. La etapa c) preferentemente se realiza a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, aproximadamente 90 °C a aproximadamente 145 °C, o aproximadamente 130 °C a aproximadamente 145 °C.

El tratamiento de la etapa c) opcionalmente se puede conducir bajo una presión de reacción elevada. Un experto en la materia será capaz de seleccionar una presión de reacción apropiada en vista de las condiciones de reacción que se están usando. En algunas realizaciones, la etapa c) se puede llevar a cabo a presiones de reacción de al menos aproximadamente 3-15 kg/cm² (50 psi) o 4.921 kg/cm² (70 psi). En algunas realizaciones, la etapa c) se puede llevar a cabo a presiones de reacción no mayores de aproximadamente 8.436 kg/cm² (120 psi) o 7.722 kg/cm² (110 psi). Cualesquiera escalas que abarquen estas presiones de reacción altas y bajas se incluyen dentro del alcance de la invención. Si se emplea una presión de reacción elevada en la etapa c), preferentemente se realiza a presiones de reacción en el intervalo de aproximadamente 3.515 kg/cm² (50 psi) a aproximadamente 9.243 kg/cm² (120 psi), o aproximadamente 4.821 kg/cm² (70 psi) a aproximadamente 7.722 kg/cm² (110 psi). En algunas otras realizaciones, si se emplea una presión de reacción elevada en la etapa c), está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 4.921 kg/cm² (70 psi) a aproximadamente 7.03 kg/cm² (100 psi).

En algunas realizaciones, después de la terminación de la etapa c), la mezcla de reacción se enfría a temperatura y presión ambiente y se extrae con un disolvente tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tolueno, o éter metálico de terc-butilo. En algunas otras realizaciones, después de la terminación de la etapa c), la mezcla de reacción se enfría a temperatura y presión ambientales, se concentra y añade directamente a agua o un disolvente tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, acetona, acetato de isopropilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tolueno, éter metálico de terc-butilo, éter de dietilo o acetonitrilo para efectuar la precipitación de producto. El producto después se recoge mediante filtración y se seca.

Preferentemente, el proceso para formar un compuesto de fórmula (V) de un compuesto de fórmula (I) que comprende la etapa c) se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

- (i) la base de la etapa c) es N,N'-diisopropiletilamina;
- (ii) el tratamiento de la etapa c) se lleva a cabo en sec-butanol;

(iii) el tratamiento de la etapa c) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 145 °C; y

5 (iv) el tratamiento de la etapa c) se realiza a una presión de reacción en el intervalo de aproximadamente 4.921 kg/cm² (up psi) a aproximadamente 7.03 kg/cm² (100 psi).

10 También se desvela un proceso para la formación de un compuesto de fórmula (V) como se define anteriormente, que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (Ia) como se define anteriormente con una amina de la fórmula HNRⁿR^o. R^g puede ser halo, -O-R^S, -S-R^t, -S(O)R^t o -S(O)₂R^t, en donde R^S es alifático C₁₋₄, alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonilo opcionalmente sustituido y R^t es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

15 Los compuestos de fórmula (Ia) en donde R^g es -O-R^S, -S-R^t o -S(O)₂R^t se pueden preparar de compuestos de fórmula (I) mediante métodos conocidos por aquellos de experiencia en la materia. Por ejemplo, R^g en un compuesto de fórmula (I) se puede desplazar con un alcóxido o un tiol para generar compuestos de fórmula (Ia) en donde R^g es -O-R^S, -S-R^t, en donde R^S es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido o R^t es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. Los compuestos en donde R^g es -S-R^t se puede oxidar adicionalmente para generar compuestos en donde R^g es -S(O)R^t o -S(O)₂R^t.

20 Para generar compuestos de fórmula (Ia), en donde R^g es alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo o arilsulfonilo opcionalmente sustituido, R^g en el compuesto de fórmula (I) primero debe convertirse a un grupo hidroxilo, seguido por tratamiento con el cloruro de sulfonilo o anhídrido apropiado. La conversión de R^g al grupo hidroxilo se puede lograr directamente mediante tratamiento bajo condiciones básicas tales como HaOH, o alternativamente de un compuesto de fórmula (Ia) en donde R^g es -OCH₃, que se puede hidrolizar al alcohol correspondiente mediante tratamiento con NaOH acuoso o cloruro de trimetilsililo/yoduro de sodio.

25 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNRⁿR^o puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de una base tal como una base metálica alcalino térreo o una base de amina orgánica. Los ejemplos de bases apropiadas se describen arriba para la etapa c). La base se puede usar en una cantidad equimolar, en exceso o, si es apropiado, como el disolvente para la reacción.

30 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNRⁿR^o se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente apropiado. Los ejemplos de disolventes apropiados se describen arriba para la etapa c). En algunas realizaciones el desplazamiento de R^g se puede llevar a cabo sin un disolvente o diluyente empleando un exceso de la amina HNRⁿR^o.

35 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNRⁿR^o preferentemente se realiza a temperaturas de reacción ambiente o elevada. Las temperaturas apropiadas y las escalas de temperaturas son como se describe anteriormente para la etapa c).

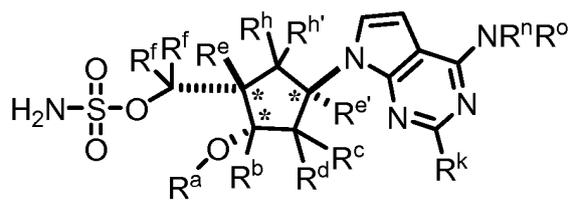
40 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNRⁿR^o se pueden conducir opcionalmente bajo una presión de reacción elevada. Las presiones y escalas apropiadas de presiones son como se describen arriba para la etapa c).

45 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNRⁿR^o también se puede llevar a cabo en presencia de un sistema de catalizador de paladio/ligando. Los sistemas de catalizador metálica apropiados son tales como aquellos descritos en Prim D. y col. Tetrahedron, 2002, 58, 20412 y Gunda P. Y col. Angew. Chem. Intl. Ed., 2004, 43, 6372. Las bases apropiadas incluyen, pero no están limitadas a terc-butóxido de sodio, carbonato de cesio y K₃PO₄. Los disolventes apropiados incluyen, pero no están limitados a tolueno, 1,4-dioxano, terc-butanol y mezclas de los mismos.

50 Cuando se emplea un sistema de catalizador de paladio/ligando, R^g es cloruro, bromuro, yoduro, triflato o -O-R^S en donde R^S es arilsulfonilo opcionalmente sustituido. En ciertos de dichos casos R^g puede ser cloruro, bromuro o triflato.

55 En algunas realizaciones, el proceso de la invención comprende además la etapa:

60 d) sulfamoiar un compuesto de fórmula (V), donde Rⁱ es hidrógeno, para formar un compuesto de fórmula (VI), o una sal del mismo;



(VI)

en donde:

- 5 las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa; y
 cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e , R^f , R^h , R^h , R^k , R^m , R^n y R^o en la fórmula (VI) es como se define en la fórmula (V).

10 Los compuestos de fórmula (VI), que son inhibidores eficaces de enzimas de activación de E1, particularmente NAE, se describen en Langston S. Y col., solicitud de patente de EE.UU. No. de serie 11/700.614.

Si R^l es un compuesto de fórmula (V) es distinto a hidrógeno, es decir, si R^l es un grupo protector de hidroxilo, debe retirarse antes de la conversión a un compuesto de fórmula (VI). La etapa de desprotección se puede lograr mediante métodos conocidos por un experto en la materia.

En algunas realizaciones, la etapa de sulfamoiación d) comprende las etapas:

20 I-A) tratar una base en un disolvente con una solución de $R^u\text{NHS}(\text{O})_2\text{Cl}$ en donde R^u es hidrógeno o un grupo protector lábil de ácido;

II-A) tratar la mezcla de reacción formada en I-A) con el compuesto de fórmula (V); y

25 III-A) opcionalmente tratar la mezcla de reacción formada en II-A) con un ácido.

Las etapas d) I-A), II-A) y III-A) se pueden llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente apropiado, que puede ser igual o diferente para cada uno de las etapas d) I-A), II-A) y III-A). Los ejemplos de disolventes apropiados, incluyen pero no están limitados a, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tolueno, anisol, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, sulfóxido de dimetilo, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, las etapas d) I-A), II-A) y III-A) se llevan a cabo cada uno en un disolvente que comprende acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2'-metiltetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, DME, o mezclas de los mismos.

35 La base en la etapa d) I-A) es una base de amina orgánica. Los ejemplos de bases de amina orgánica incluyen, pero no están limitados a, trietilaminas, piridina y piridinas sustituidas. Los ejemplos de estos incluyen pero no se limitan a trimetilamina, trietilamina, trietilendiamina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di-terc-butilpiridina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, tributilamina, tripropilamina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, esparteína, y N,N'-diisopropiletilamina.

En algunas realizaciones en la etapa d) I-A), $R^u\text{NHS}(\text{O})_2\text{Cl}$ se añade al disolvente a un régimen suficiente para mantener la temperatura de la reacción inferior a aproximadamente 15 °C, y en la etapa d) II-A), la mezcla de reacción se enfría, preferentemente a entre aproximadamente -10 °C y 0 °C y después el compuesto de fórmula (V) se añade limpio o como una solución en un disolvente. En otras realizaciones, la etapa d) I-A) se conduce a temperatura ambiente, y en la etapa d) II-A), la mezcla de reacción se enfría, preferentemente a entre aproximadamente -10 °C y 0 °C, y después el compuesto de fórmula (V) se añade limpio o como una solución en un disolvente. En algunas realizaciones, la etapa d) I-A) se conduce a temperatura ambiente, y después el compuesto de fórmula (V) se añade limpio o como una solución en un disolvente a temperatura ambiente en la etapa d) II-A). En algunas realizaciones, después de la adición del compuesto de fórmula (V), la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente.

En algunas otras realizaciones, la etapa d) de sulfamoiar comprende las etapas:

55 I-B) tratar el compuesto de fórmula (V) con una base;

II-B) tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-B) con una solución de $R^v\text{NHS}(\text{O})_2\text{Cl}$, en donde R^v es hidrógeno o un grupo protector lábil de ácido; y

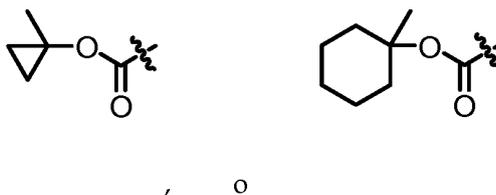
III-B) opcionalmente tratar la mezcla de reacción formada en la etapa III-B) con un ácido.

Las etapas d) I-B), II-B) y III-B) se pueden llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente apropiado, que puede ser igual o diferente para cada uno de las etapas d) I-A), II-A), y III-A). Los ejemplos de disolventes adecuados son como se describe anteriormente para las etapas d) I-A), II-A), y III-A).

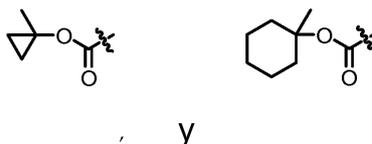
La base en la etapa d) I-B), es una base fuerte. Los ejemplos de bases fuertes incluyen, pero no están limitados a, litio de n-butilo, litio de terc-butilo, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilizano de litio, hexametildisilizano de potasio, hexametildisilizano de sodio y terc-butóxido de potasio.

En compuestos de fórmula $R^uNHS(O)_2Cl$, R^u es hidrógeno o un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, R^u es hidrógeno. En otras realizaciones, R^u es un grupo protector lábil de ácido. En ciertas realizaciones particulares, R^u es $-C(O)N(Ph)_2$. En otras realizaciones particulares, R^u es $-C(O)OC(R^V)_2(R^2)$, en donde cada R^V se selecciona independientemente de alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y R^W es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y R es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones particulares, R^u es $-C(O)OC(R^V)_2(R^W)$, en donde cada R^V se selecciona independientemente de hidrógeno o alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, y R^W es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. En todavía algunas otras realizaciones particulares, R^u es $C(O)OC(R^V)_2(R^2)$, en donde un R^V es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, y el otro R^V se toma junto con R^W para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^W es metilo o fenilo. En algunas realizaciones, cada R^V es independientemente metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo o fenilo. En algunas otras realizaciones, cada R^V independientemente es hidrógeno, metilo o etilo. En algunas otras realizaciones, un R^V tomado junto con R^W es ciclopropilo o ciclohexilo. En realizaciones preferidas, R^u es $-C(O)OCMe_3$, $-C(O)OC(Me)_2Ph$, $-C(O)OC(Et)_2Ph$ o $-C(O)OC(octil)_2Ph$. En otras realizaciones preferidas, R^u es $-C(O)OCH_2Ph$ o $-C(O)OCH(Me)Ph$. En todavía otras realizaciones preferidas, R^u es $C(O)OC(Me)_2Et$,



En ciertas realizaciones preferidas, R^u se selecciona del grupo que consiste en $C(O)OCMe_3$, $-C(O)OCH_2Ph$, $-C(O)OCH(Me)Ph$, $C(O)OC(me)_2Et$,



En algunas otras realizaciones, la etapa d) de sulfamoiación comprende las etapas:

I-C) tratar el compuesto de fórmula (V) con un reactivo de sulfamoiación $R^uN-S(O)_2X^+$ y un ácido; y

II-C) opcionalmente tratar la mezcla de reacción formada en I-C) con un ácido;

en donde R^u tiene los valores y valores preferidos como se describe anteriormente.

En compuestos de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$, X es una amina terciaria o un heteroarilo que contiene nitrógeno. En algunas realizaciones, X es una amina terciaria. Los ejemplos de aminas terciarias apropiadas incluyen, pero no están limitadas a, trimetilamina, trietilamina, trietilendiamina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, esparteína, y N,N'-dimisopropiletilamina. Otros ejemplos de aminas terciarias apropiadas incluyen, pero no están limitadas a, tributilamina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, N,N'-dimetilpiperazina, N-etilmorfolina, y tripropilamina.

En algunas otras realizaciones, X es un heteroarilo que contiene nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilo que contiene nitrógeno apropiados incluyen, pero no están limitados a, piridina no sustituida o sustituida, imidazol no sustituido o sustituido, y pirrol no sustituido o sustituido.

En algunas otras realizaciones, X es una piridina o una piridina sustituida. Los ejemplos de piridinas o piridinas sustituidas incluyen, pero no están limitadas a, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di-terc-butilpiridina y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina.

En realizaciones preferidas, X se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, trietilendiamina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, N,N'-dimetilpiperazina, N-etilmorfolina y piridina. En ciertas realizaciones preferidas, X es trietilendiamina.

5 Las etapas d) I-C) y II-C) se pueden llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente apropiado. Los ejemplos de disolventes apropiados son como se describe anteriormente para las etapas d) I-A), II-A) y III-A).

10 El ácido usado en la etapa d) I-C) puede ser un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen pero no están limitados a ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen pero no están limitados a ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloracético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido trifluorometansulfónico.

15 En algunas realizaciones, en la etapa d) I-C) el tratamiento se lleva a cabo a un régimen tal para mantener la temperatura de reacción inferior a aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, en la etapa d) I-C), el tratamiento se lleva a cabo a temperatura ambiente. En algunas otras realizaciones, en la etapa d) I-C), la mezcla de reacción se trata con porciones adicionales del reactivo de sulfamoiación y ácido hasta que se completa la reacción. En algunas de dichas realizaciones, el tratamiento con porciones adicionales se lleva a cabo a temperatura ambiente. En dichas otras realizaciones, el tratamiento con porciones adicionales se lleva a cabo a temperaturas de reacción inferiores a aproximadamente 10 °C.

En algunas realizaciones, la etapa d) de sulfamoiación comprende las etapas:

25 I-D) tratar el compuesto de fórmula (V) con un reactivo de sulfamoiación $R^uN-S(O)_2X^+$; y

II-D) opcionalmente tratar la mezcla de reacción formada en la etapa d) I-D) con un ácido;

en donde R^u y X tienen los valores y valores preferidos como se describe anteriormente.

30 En algunas realizaciones, el tratamiento de la etapa d) I-D) ocurre cuando el compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ se mezclan juntos, y después un disolvente o diluyente apropiado se añade. En algunas otras realizaciones, el tratamiento de la etapa d) I-D) ocurre cuando el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ se añade al compuesto de fórmula (V) en un disolvente o diluyente apropiado. En todavía otras realizaciones, el tratamiento de la etapa d) I-D) ocurre cuando el compuesto de fórmula (V) se añade al compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ en un disolvente o diluyente apropiado.

40 Las etapas d) IU-D) y II-D) se pueden llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente apropiado, que puede ser el mismo o diferente para cada uno de las etapas d) I-D), y II-D). Los ejemplos de disolventes apropiados son como se describe anteriormente para las etapas d) U-A), II-A) y III-A). En algunas realizaciones, las etapas d) I-D) y II-D) se llevan a cabo en un disolvente que comprende acetonitrilo, N,N'-dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, sulfóxido de dimetilo o mezclas de los mismos.

45 El tratamiento de la etapa d) I-D) se realiza preferentemente a temperatura de reacción ambiente o elevada. Uno experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y tiempo de reacción apropiados en vista de las condiciones de reacción que se están usando.

50 En algunas realizaciones, la etapa d) I-D) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 0 °C, 25 °C o 40 °C. En algunas realizaciones, la etapa d) I-D) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción no mayores de 55 °C, 65 °C o 95 °C. Cualquier escala que abarque estas temperaturas de reacción altas y bajas se incluyen dentro del alcance de la invención. La etapa d) I-D) preferentemente se realiza a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 95 °C, aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C, o aproximadamente 40 °C a aproximadamente 55 °C.

55 Preferentemente, el proceso para formar un compuesto de fórmula (VI) de un compuesto de fórmula (V) que comprende las etapas d) I-D) y II-D) se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

(i) el tratamiento de la etapa d) I-D) se lleva a cabo en acetonitrilo; y

60 (ii) el tratamiento de d) I-D) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 55 °C.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ se forma in situ antes del tratamiento de la etapa d) I-C) o etapa d) I-D).

65

En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ se aísla antes de su uso en la etapa d) I-C) o etapa d) I-D). En algunas de estas realizaciones, la formación del compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$, en donde R^u es $-C(O)OC(R^V_2R^W)$, comprende las siguientes etapas:

5 I-E) tratar $(R^V)(R^V)_2C-OH$ con isocianato de clorosulfonilo;

II-E) tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-E) con X; y

10 III-E) aislar el reactivo de sulfamoilación $R^uNS(O)_2^-(O)X^1$;

en donde R^V , R^W y X tienen los valores y valores preferidos como se describe anteriormente.

Las etapas I-E), II-E) y III-3) se pueden llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente apropiado. Los ejemplos de disolventes apropiados son como se describe anteriormente para las etapas d) I-A), II-A) y III-A).

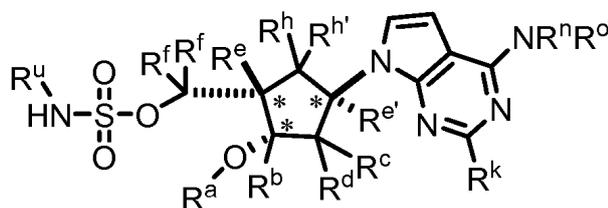
En algunas realizaciones, en la etapa I-E) el isocianato de clorosulfonilo se añade a una solución enfriada $(R^W)(R^V)_2C-OH$ en un disolvente apropiado a un régimen tal para mantener la temperatura inferior a aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, el peso I-E), se añade $(R^W)(R^V)_2C-OH$ a una solución enfriada del isocianato de clorosulfonilo en un disolvente apropiado a régimen como para mantener la temperatura inferior a aproximadamente 15 °C. En algunas realizaciones, en la etapa IIE), X se añade a la mezcla de reacción formada en la etapa I-E), a un régimen tal como para mantener la temperatura inferior a 15 °C. En algunas realizaciones, el reactivo de sulfamoilación se aísla concentrando la mezcla de reacción. En algunas otras realizaciones, el reactivo de sulfamoilación se aísla concentrando la mezcla de reacción de la etapa III-E), y después agitando el residuo en un disolvente diferente de modo que se forma un precipitado sólido que se puede recoger por filtración y secar. En algunas realizaciones, el reactivo de sulfamoilación se aísla directamente en la etapa III-e)), mediante filtración de la mezcla de reacción de la etapa II-e).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$, se aísla como un complejo que comprende además la sal de clorhidrato en X. En algunas realizaciones, la relación del compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es menos de uno. En algunas otras realizaciones, la relación del compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es más de uno.

En algunas realizaciones, cuando R^u es hidrógeno, el compuesto de fórmula (VI) se puede aislar directamente y purificar opcionalmente después de la etapa d) II-A) o etapa d) II-B) mediante métodos conocidos por un experto en la materia.

En otras realizaciones, cuando R^u es un grupo protector lábil de ácido, la mezcla de reacción se trata con un ácido en la etapa d) III-A) o etapa d) III-) o etapa d) II-C) o etapa d) II-D). Los ácidos minerales, ácidos de Lewis, y ácidos orgánicos todos son apropiados para uso en la reacción. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen, pero no están limitados a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos de Lewis apropiados incluyen, pero no están limitados a, $SNCl_4$, $(CH_3)Si$, $M(ClO_4)_2$, BR_3 , $ZnBr_2$, $Sb(OTi)_2$, y $Ti(OiPr)_4$. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero no están limitados a ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido trifluorometansulfónico.

En otras realizaciones, cuando R^u es un grupo protector lábil de ácido, un compuesto caracterizado por la fórmula (VIa), en donde cada una de las variable R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e , R^f , R^h , R^h , R^k , R^n , R^n . Y R en la fórmula (VIa) es como se define anteriormente en la fórmula (VI), se puede aislar directamente y purificar opcionalmente, siguiendo la etapa d) II-A) o etapa d) II-B) o etapa d) I-c) o etapa d) I-D), mediante métodos conocidos a un experto en la materia. El compuesto de fórmula (VIa) puede después tratarse en una reacción separada con un ácido para retirar el grupo protector R^u usando las mismas condiciones de reacción que las descritas en el presente documento para la etapa d) III-A) o etapa d) III-B) o etapa d) II-C), o etapa d) II-D)m, para proporcionar el compuesto de fórmula (VI). Se reconocerá por un experto en la materia, que cuando R^u en compuestos de fórmula (VIa) en un grupo protector lábil de ácido, puede haber condiciones de desprotección alternativas que retirarán el grupo R^u para generar compuesto de fórmula (VI).



(VIa)

- 5 En algunas realizaciones, en donde R^u es un grupo protector lábil de ácido, después de la retirada del grupo protector lábil de ácido mediante tratamiento con ácido, la mezcla de reacción se neutraliza durante el trabajo, y el compuesto de fórmula (VI) se puede aislar como un sólido después del trabajo mediante concentración del disolvente o diluyente, y tratamiento con cloruro de metileno, trifluorotolueno, o mezclas de los mismo. El sólido resultante se puede aislar mediante filtración. En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) se puede aislar como una sal.
- 10 En algunas otras realizaciones, cuando R^u es un grupo protector de amina, un compuesto caracterizado por la fórmula (VIa) en donde cada una de las variables $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e0}, R^f, R^h, R^h, R^k, R^m, R^n, R^n,$ y R^o en la fórmula (VIa) es como se define anteriormente en la fórmula (VI), se puede aislar directamente, y opcionalmente purificar, después de la etapa d) II-a) o etapa d) II-B) o etapa d) I-C) o etapa d) ID), mediante métodos conocidos por un experto en la materia. El compuesto de fórmula (VIa) puede después convertirse al compuesto de fórmula (VI) mediante retirada del grupo protector de amina R^u , mediante métodos conocidos por un experto en la materia.
- 15 Con respecto a los compuestos y procesos descritos en el presente documento, son aplicables los siguientes valores preferidos.
- 20 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) y (VI), cada uno de R^b, R^h y R^h es independientemente hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada uno de R^b, R^b y R^h es independientemente hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o trifluorometilo. En las realizaciones preferidas, cada uno de R^b, R^h y R^h es hidrógeno.
- 25 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IV), (V) y (VI), R^d es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o trifluorometilo. En las realizaciones preferidas, R^d es hidrógeno.
- 30 En la fórmula (IIa), R^d es hidrógeno, fluoro, bromo, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o trifluorometilo. En otras realizaciones R^d es hidrógeno o bromo. En algunas realizaciones preferidas, R^d es hidrógeno. En algunas otras realizaciones preferidas, R^d es bromo.
- 35 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IV), (V) y (VI), cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} , o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o trifluorometilo. En realizaciones preferidas, cada R^f es hidrógeno.
- 40 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V), (VI), cada uno de R^e y R^e es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada uno de R^e y R^e es independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En realizaciones preferidas, cada uno de R^e y R^e es hidrógeno.
- 45 En las fórmulas (I), (Ia), (III), (IV), (V) y (VI), R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^k es hidrógeno, metilo o etilo. En realizaciones preferidas, R^k es hidrógeno.
- 50 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) y (VI), R^c es hidrógeno, fluoro, cloro, -OH, -O- R^m o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^c es hidrógeno, -OH u -O- R^m . En realizaciones más preferidas, R^c es hidrógeno u-OH. En otras realizaciones más preferidas R^c es hidrógeno.
- 55 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) y (VI), R^a y R^l son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y R^m es un grupo protector de hidroxilo. R^a se puede tomar junto con R^l y los átomos que intervienen para formar un grupo protector de diol cíclico, o R^a se puede tomar junto con R^m y los átomos que intervienen para formar un grupo protector de diol cíclico, o R^l se puede tomar junto con R^m para formar un grupo protector de diol cíclico. Los valores preferidos para grupos protectores de hidroxilo y grupos protectores de diol cíclico se proporcionan abajo.
- 60 En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones R^l es hidrógeno. En ciertas realizaciones particulares, ambos R^a y R^l son hidrógeno.
- 65 El grupo protector de hidroxilo se selecciona del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, opcionalmente alifático sustituido, -C(O)- R^{aa} y -C(O)-O- R^{aa} , en donde R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.
- En algunas realizaciones, el grupo protector de sililo se selecciona de trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), terc-butildimetilsililo (TBDMS) y terc-butildifenilsililo (TRBDPS). En algunas realizaciones el grupo protector de alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido se selecciona de metoximetilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), difenilmetilo (benzihdrilo, DPM) y similares. En algunas realizaciones, el grupo protector de -C-O- R^{aa} se selecciona de acetilo, formilo, pivaloilo, benzoilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo protector de -C(O)-O- R^{aa} se selecciona de benciloxicarbonilo (Cbz), metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (t-Boc), fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc) y similares.

El grupo protector de diol cíclico es $-C(R^{aa})(R^{bb})-$, en donde R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y R^{bb} es hidrógeno o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones preferidas, R^{aa} es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones preferidas, R^{bb} es metilo, fenilo o 4-metoxifenilo.

- 5 En las fórmulas (I), (III) y (IV), R^g es cloro, fluoro o bromo. En algunas realizaciones preferidas, R^g es cloro o fluoro. En ciertas realizaciones preferidas, R^g es cloro.

10 En la fórmula (Ia), R^g puede ser halógeno, $-OR^S$, $-S(O)R^t$ o $-S(O)_2R^t$; en donde R^S es alifático C_{1-4} , alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonilo opcionalmente sustituido, y R^t es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. R^g puede ser cloro, fluoro, yodo, metoxi, etoxi, fenoxi sustituido o no sustituido, mesilato ($-OLO_2CH_3$), tosilato ($-OSO_2C_6H_4CH_3$), triflato ($-OSO_2CF_3$), metilsulfonilo y bencilsulfonilo. R^g puede ser cloro, fluoro, bromo, mesilato, tosilato o triflato.

15 En las fórmulas (III) y (IV), R^1 puede ser $-CH_2CHO$ o $-CH_2CH(OR^1)_2$, en donde cada R^1 puede ser independientemente alifático C_{1-6} , o dos R^1 se toman junto con los átomos de oxígeno y carbono que intervienen para formar una fracción de acetal cíclico de 5- o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, dos R^1 se toman junto con los átomos de oxígeno o carbono que intervienen para formar una fracción de acetal cíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas de estas realizaciones, dos R^1 , tomadas junto con los átomos de oxígeno y carbono que intervienen, forman una fracción de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano
20 opcionalmente sustituido. En algunas otras divulgaciones cada R^1 independientemente es alifático C_{1-3} . En ciertas realizaciones particulares cada R^1 es metilo o etilo.

25 En aminas de fórmula HNR^mR^o y en compuestos de fórmulas (V) y (VI), R^n es hidrógeno, metilo o etilo. En realizaciones preferidas, R^n es hidrógeno.

30 En aminas de fórmula HNR^nR^o , y en las fórmulas (V) y (VI), R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico. En algunas realizaciones, R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^o es un anillo cicloalifático o heterocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^o es un anillo de arilo o heteroarilo. En ciertas realizaciones, R^o es un sistema de anillo mino-, bi- o tricíclico. En algunas otras realizaciones R^o es un sistema de anillo mono- o bicíclico.

35 En algunas de estas realizaciones, el anillo representado por R^o se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidionilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadieno, biciloheptanilo y biciloctanilo. En ciertas realizaciones, el anillo representado por R^o es un indanilo opcionalmente sustituido, tetrahidronaftilo, o cromanilo.

45 En dichas realizaciones, el anillo o sistema de anillo representado por R^o puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de sus anillos componentes y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En particular, cada carbono de anillo no sustituible insaturado está no sustituido o sustituido con 0-2 R^p y cada carbono de anillo sustituible saturado está no sustituido o sustituido con 0-2 R^q . Las variables R^p y R^q tienen los valores descritos a continuación.

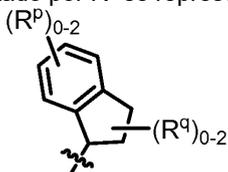
50 Cada R^p independientemente se selecciona del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

55 Cada R^q independientemente se selecciona del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, siempre que cuando dos R^q están ligados al mismo átomo de carbono, uno se debe seleccionar del grupo que consiste en fluoro, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, y alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o dos R^q en el mismo átomo de carbono forman juntos $=O$ o $=C(R^{5x})_2$.

60 R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , o aril(C_{1-4})alquilo C_{6-10} , la porción arilo del cual puede estar opcionalmente sustituida, y R^{4y} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , aril(C_{1-4})alquilo C_{6-10} , la porción arilo del cual puede ser opcionalmente sustituida, o un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo, o anillo de heterociclilo; o R^{4x} y R^{4y} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2
65

heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de N, O y S. Cada R^{5x} independientemente es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , o un arilo de C_{6-19} opcionalmente sustituido o aril(C_{1-4})alquilo C_{6-10} .

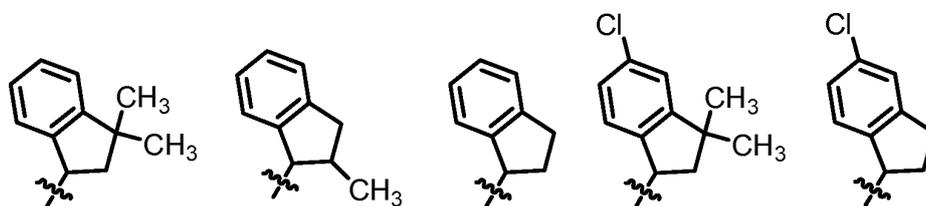
5 En algunas realizaciones, en aminas de la fórmula HNR^pR^o , u en las fórmulas (V), (VI), (VIa) y (VIb) el anillo o sistema de anillo representado por R^o se representa mediante la fórmula (VII):



(VII)

en donde, las variables R^p y R^q tienen los valores descritos anteriormente.

10 En algunas otras realizaciones, en aminas de fórmula HNR^pR^o y en las fórmulas (V), (Va), (VI), (VIa), (VIb), (Vic) y (Vid), el anillo o sistema de anillo representado por R^o se selecciona del grupo que consiste en



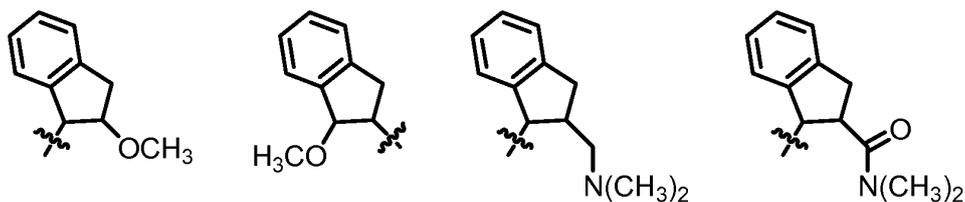
(VII-i)

(VII-ii)

(VII-iii)

(VII-iv)

(VII-v)



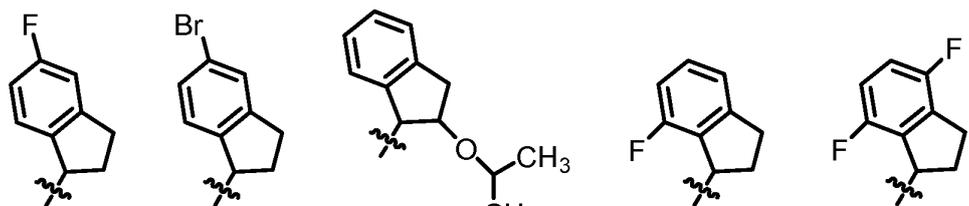
(VII-vi)

(VII-vii)

(VII-viii)

(VII-ix)

15



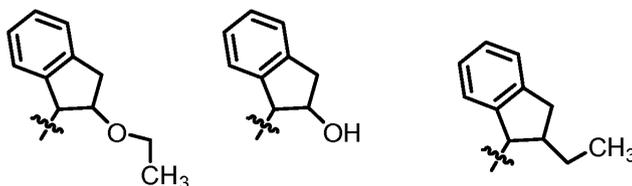
(VII-x)

(VII-xi)

(VII-xii)

(VII-xiii)

(VII-xiv)



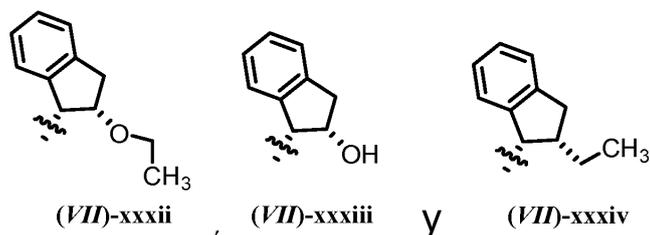
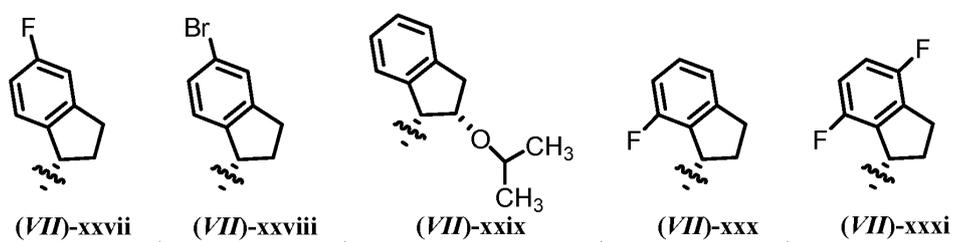
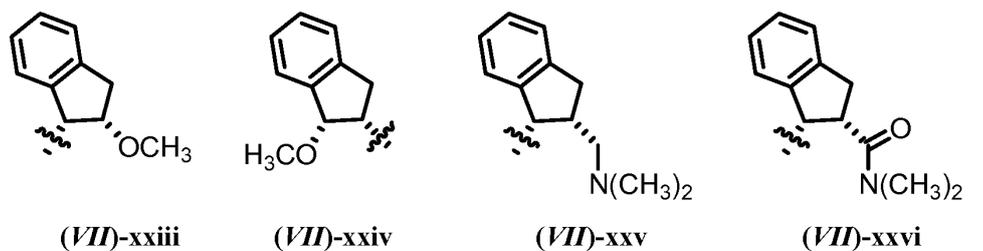
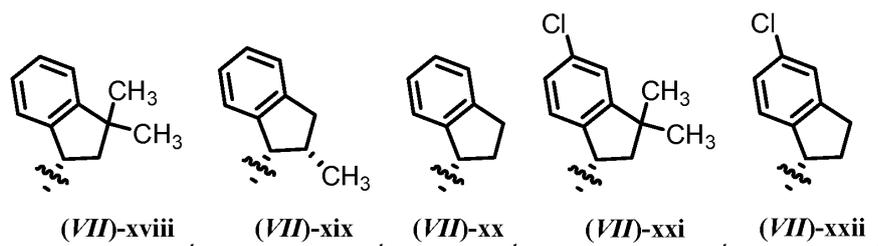
(VII-xv)

(VII-xvi)

(VII-xvii)

20

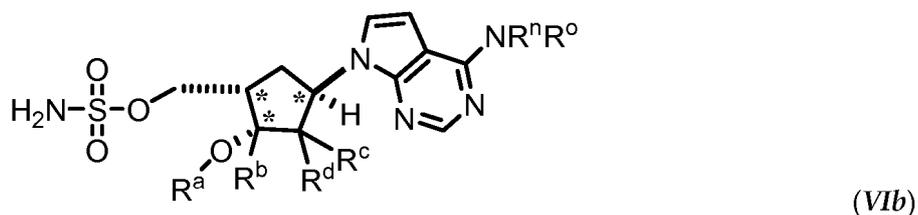
En ciertas realizaciones particulares, en aminas de fórmula HNR^pR^o y en las fórmulas (V), (Va), (VI), (VIa), (VIb), (Vic) y (Vid), el anillo o sistema de anillo representado por R^o se selecciona del grupo que consiste en:



5

10

En una realización particular, la invención se refiere a un proceso para la formación de un subgénero de los compuestos de fórmula (VI), caracterizados por la fórmula (VIIb):



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;

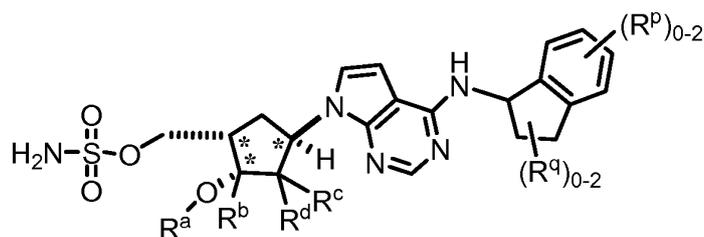
las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^n y R^o tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (I)-(VII); y

20

el proceso comprende las etapas (aa)-(d) como se describen arriba para la formación de compuestos de fórmula (VI). Las condiciones preferidas de cada uno de las etapas (aa)-(d) son como se describe anteriormente para la formación de compuestos de las fórmulas (I)-(VI).

25

En otra realización particular, la invención se refiere a un proceso para la formación de un subgénero de los compuestos de fórmula (VI), caracterizados por la fórmula (VIIc):



(VIc)

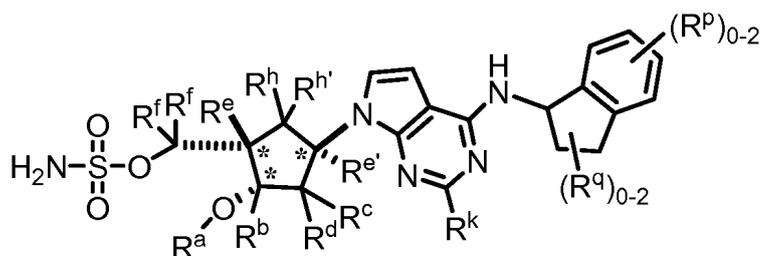
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

5 las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;

las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^p , y R^q tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (I)-(VII); y

10 el proceso comprende las etapas aa)-d) como se describen anteriormente para la formación de compuestos de fórmula (VI). Las condiciones preferidas para cada una de las etapas aa)-d) son como se describe anteriormente para la formación de compuestos de las fórmulas (I)-(VI).

15 En otra realización particular, la invención se refiere a un proceso para la formación de un subgénero de compuestos de fórmula (VI), caracterizados por la fórmula (VI d):



(VI d)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

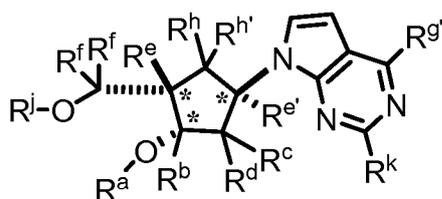
20 las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;

las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e' , R^f , R^h , R^h' , R^k , R^p y R^q tienen los valores y valores preferidos anteriormente descritos para las fórmulas (I)-(VII); y

25 el proceso comprende las etapas aa)-d) como se describen anteriormente para la formación de compuestos de fórmula (VI). Las condiciones preferidas para cada uno de las etapas aa)-d) son como se describe anteriormente para la formación de compuestos de las fórmulas (I)-(VI).

30 También se desvelan compuestos que son intermedios útiles en los procesos anteriormente descritos, tales como compuestos de fórmula (Ia) y fórmula (IIa).

Se desvelan compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal de los mismos;

40 en donde las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica absoluta;

R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^l y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

5 R^b es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^c es hidrógeno, fluoro, cloro, -OH, -O-R^m o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

10 R^d es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^e es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

R^{e'} es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

15 cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄, o fluoroalifático C₁₋₄;

R^g es un grupo saliente;

20 R^h es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄, o fluoroalifático C₁₋₄;

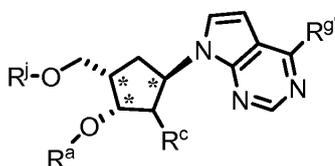
R^{h'} es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄, o fluoroalifático C₁₋₄;

25 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

R^k es hidrógeno o alifático C₁₋₄; y

30 R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico.

El compuesto de fórmula (Ia) puede caracterizarse por la fórmula (Iaa):



(Iaa)

35 en donde las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica absoluta;

R^g es cloro, bromo, fluoro, yodo, -O-R^s, -S-R^t, -S(O)R^t o -S(O)₂R^t;

40 en donde R^s es alifático C₁₋₄, alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonil opcionalmente sustituido; y

R^t es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

45 El compuesto de fórmula (Ia) puede caracterizarse por la fórmula (Iaa) en donde R^c es hidrógeno, -OH u -O-R^m; R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}, o R^a tomado junto con R^l y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-; o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

50 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa}, o R^j tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

55 R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}, o R^m tomado junto con R^a y átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

R^{aa} es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; y

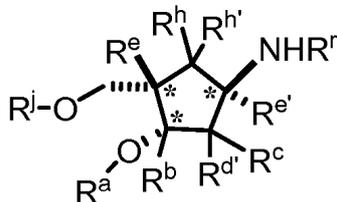
R^{bb} es hidrógeno o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; y

R^{bb} es hidrógeno o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

El compuesto de fórmula (Ia) puede caracterizarse por la fórmula (Iaa) y los valores y valores preferidos para R^a, Rⁱ, R^m, R^c, y R^g son como se describe anteriormente.

Se desvelan compuestos de fórmula (IIa):

5



(IIa)

o una sal de los mismos; en donde:

10 las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica absoluta;

R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con Rⁱ y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

15

R^b es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^c es hidrógeno, fluoro, cloro, -OH, -O-R^m o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

20

R^d es hidrógeno, fluoro, bromo, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^e es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

25

R^{e'} es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

R^h es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄, o fluoroalifático C₁₋₄;

R^{h'} es hidrógeno, fluoro, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

30

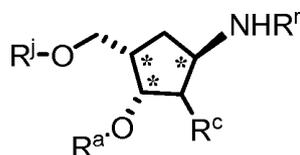
Rⁱ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o Rⁱ tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico;

R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos de carbono que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico; y

35

R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina.

El compuesto de fórmula (IIa) puede caracterizarse por la fórmula (IIaa):



(IIaa)

40

en donde, las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica absoluta; y

45

R^c es hidrógeno, -OH u -O-R^m;

R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}, o R^a tomado junto con Rⁱ y los átomos que intervienen forman un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb}); o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forman un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

50

Rⁱ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}; o Rⁱ tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{11}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^m tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

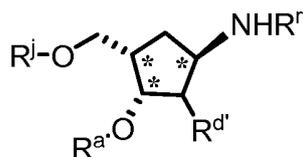
5 R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^{bb} es hidrógeno o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; y

R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina.

10

En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (Ila) se caracteriza por la fórmula (Ibb):



(Ibb)

15 en donde las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica absoluta; y

R^d es bromo;

20 R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^a tomado junto con R^j y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$; o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

25 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^j tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

30 R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^m tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

35 R^{bb} es hidrógeno o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; y

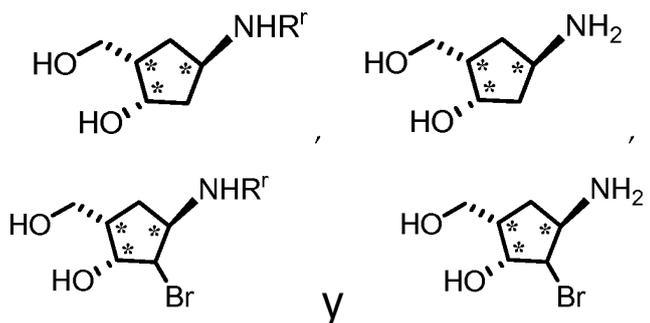
R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina.

40 El compuesto de fórmula (Ila) puede caracterizarse por las fórmulas (Ilaa) y (Ibb) y los valores y valores preferidos para R^a , R^j , R^m , R^c y R^d son como se describe anteriormente.

45 En las fórmulas (Ila), (Ilaa), Y (Ibb), R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina. R^r puede ser hidrógeno. R^r puede ser un grupo protector de amina seleccionado de $-C(O)R^{cc}$, $-CH_2R^{cc}$, $-CH_2R^{cc}$ y $-C(R^{cc})_3$, en donde R^{cc} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. R^r puede ser hidrógeno, bencilo, 4-metoxibencilo, terc-butoxicarbonilo, trifenilmetilo o (4-metoxifenil)difenilmetilo. R^r puede ser terc-butoxicarbonilo o trifenilmetilo.

También se desvela un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

50



en donde las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica absoluta; y

R^f es $-C(O)R^{cc}$, $-CH_2R^{cc}$, $-CH_2R^{cc}$ o $-C(R^{cc})=3$, en donde R^{cc} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

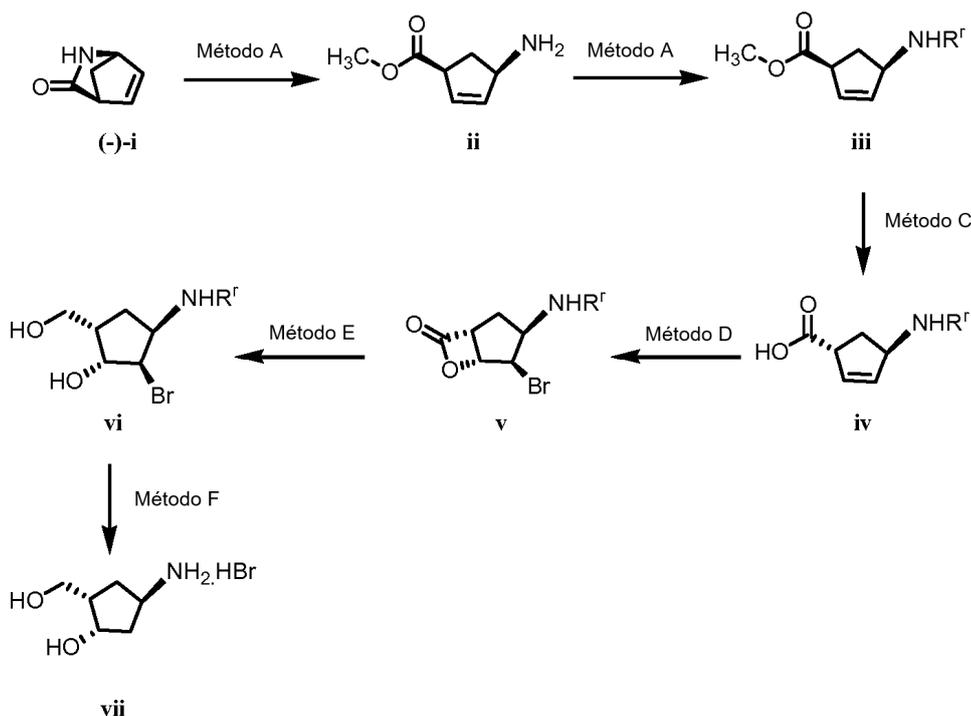
El compuesto de fórmula (IIa) puede tener una pureza diastereoisomérica de al menos 80 %, 90 %, 95 % o 99 %. El compuesto de fórmula (IIa) puede tener una pureza enantiomérica de al menos 80 %, 90 %, 95 % o 99 %.

En algunas realizaciones, las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones con asterisco en cualquier fórmula precedente indican estereoquímica relativa. En otras realizaciones, las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones con asterisco indican estereoquímica absoluta. En ciertas realizaciones particulares, la invención se refiere a compuesto de fórmula en donde las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones con asterisco indican estereoquímica absoluta.

Metodología Sintética General

Los compuestos de fórmula (II), (IIa), (III) y $R^uNHS(O)_2Cl$ se pueden preparar mediante métodos conocidos por un experto en la materia y/o mediante referencia a los esquemas mostrados a continuación y los ejemplos sintéticos que siguen. Las rutas sintéticas de ejemplo se exponen en los esquemas 1, 2 y 3 a continuación, y en los Ejemplos.

Esquema 1: Ruta general para la síntesis de (1S,2S,4R)-4-amino-2-hidroximetil)ciclopentanoles



Los esquemas 1 y 2 muestran rutas generales para preparar compuestos de fórmula (IIa), en donde cada uno de R^b , R^d , R^e , R^f , R^h , y R^i es hidrógeno. Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de fórmula (IIa) en donde uno o más de R^b , R^d , R^e , R^f , R^h , y R^i es distinto a hidrógeno también se pueden preparar mediante la misma ruta general empezando con materiales de partida apropiados análogos a i.

Las lactamas tales como (-)-i se encuentran comercialmente disponibles, y la conversión de compuestos de fórmula i a aquellos compuestos de fórmula iii se logra mediante métodos tales como aquellos detallados en el esquema 1 (ver Smith y col. Tetrahedron. Lt., 2201, 42, 1347). El tratamiento de lactama i con cloruro de tionilo en metanol proporciona ii que después se protege con un grupo protector de amino apropiado R^f para proporcionar compuestos de fórmula iii (Método A). Alternativamente, la protección del grupo amino puede ocurrir primero, seguida por apertura de anillo catalizada con ácido con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico en metanol para proporcionar compuestos de fórmula iii (Método B; ver Bray y col. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4483). Los compuestos de fórmula iii también sirven como el material de partida en la síntesis general alternativa de compuestos de fórmula (IIa) detallada a continuación en el Esquema 2.

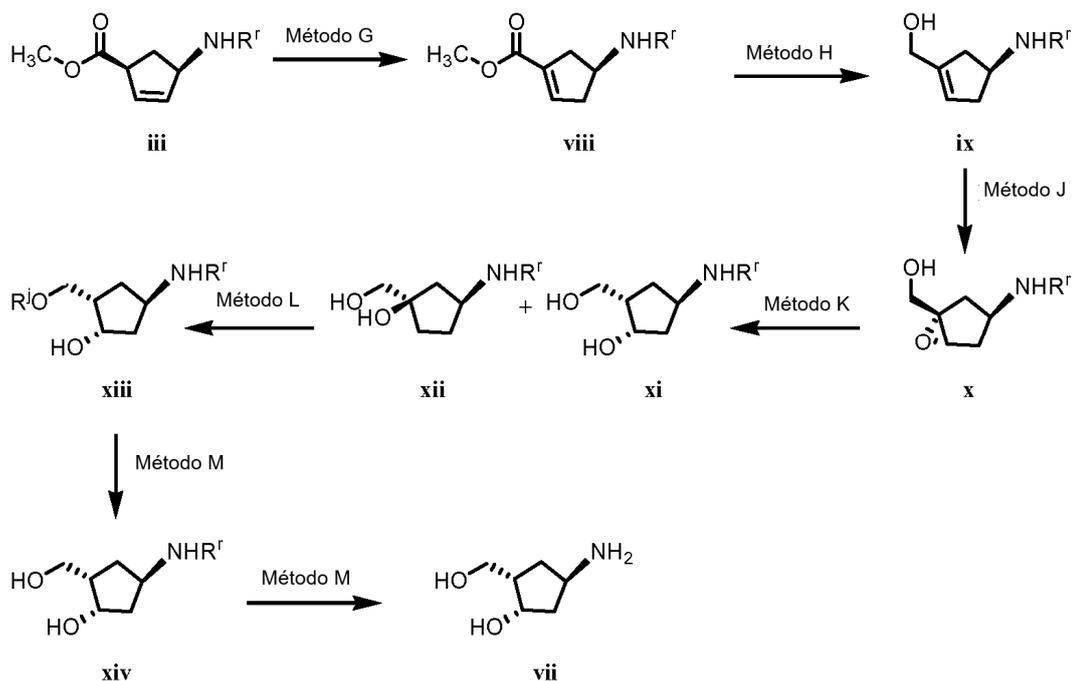
La hidrólisis mediada con base del éster en los compuestos de fórmula iii forma compuestos de fórmula iv con epimerización. Esta transformación se puede conducir usando una base apropiada tal como hidróxido de sodio en disolventes apropiados tales como tetrahidrofurano y metanol (Método C). La brominación y lactonización para generar compuestos de fórmula v (Método D) se pueden efectuar mediante tratamiento de compuestos de fórmula iv con hidróxido de tetrabutamonio, seguido por tratamiento con bromo en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano. Antes del tratamiento con bromo, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura apropiada en el intervalo de aproximadamente 0 °C a -70 °C. La mezcla de reacción se mantiene debajo de aproximadamente 20 °C durante el curso de la reacción. Otros reactivos que se pueden usar en lugar de hidróxido de tetrabutamonio, antes de la adición de bromo incluyen, pero no están limitados a, carbonato de hidrógeno de sodio, fosfato de potasio, piridina, o mezclas de los mismos. Otros disolventes apropiados para esta transformación incluyen, pero no están limitados a acetato de etilo, metanol, agua, dimetoxietano, o mezclas de los mismos.

La reducción de la lactona en compuestos de fórmula v con un agente reductor proporciona compuestos de fórmula vi (Método E). Agentes reductores apropiados para esta transformación incluyen tetrahidroborato de litio. Los disolventes apropiados para esta transformación incluyen tetrahidrofurano, éter de dietilo y similares. La solución de compuestos de fórmula v generalmente se enfría, preferentemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a 0 °C antes de la adición del agente reductor. Un segundo reactivo, tal como, pero no limitado a, cloruro de cobre, o cloruro de paladio, también se puede emplear en adición al tetrahidroborato de litio. Otros reactivos apropiados para la transformación de compuestos de fórmula v a aquellos de la fórmula vi incluyen hidruro de aluminio de litio, hidruro de diisobutilaluminio y borohidruro de sodio. Otros disolventes apropiados para esta transformación incluyen isopropanol, metano, y sulfóxido de dimetilo que pueden contener hasta aproximadamente 10 % de agua. Otras escalas de temperatura apropiadas para esta transformación están en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C.

La retirada del grupo protector R^f y la desmoninación en compuestos de fórmula vi (Método F) después proporciona el compuesto vii. Estas transformaciones se pueden lograr en un número de formas conocidas a un experto en la materia, dependiendo del grupo protector R^f que se usa. En algunas realizaciones, R^f es un grupo protector lábil de hidrógeno. En dichas realizaciones la desprotección y desbrominación se logran en un solo paso. Esto puede incluir tratamiento con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente apropiado tal como metanol. Esta transformación proporciona compuestos de fórmula vii como sus sales de bromhidrato. En otras realizaciones, la retirada del grupo protector R^f y desbrominación se pueden lograr en pasos separados. En algunas realizaciones se pueden generar las sales de clorhidrato de compuestos de fórmula vii.

Cuando el grupo protector R^f es lábil de ácido, seguido de su retirada con HBr o HCl, el bromhidrato o sal de clorhidrato del compuesto de fórmula vi, en donde R^f es H, se genera. Este compuesto después se trata con hidrógeno para lograr la desbrominación y proporcionar el compuesto de fórmula vii. La desbrominación se puede lograr usando un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y un disolvente apropiado. Los catalizadores apropiados incluyen Pd/C. Las bases apropiadas incluyen, pero no están limitadas a, trietilamina, N,N'-diisopropiletamina, piridina, hidróxido de tetrabutamonio y carbonato de hidrógeno de sodio. Los disolventes apropiados incluyen, pero no están limitados a, alcohol de isopropilo y metanol.

Esquema 2: Ruta general alternativa para la síntesis de (1S,2S,AR)-4-amino-2-hidroxi(metil)ciclopentoles



El esquema 2 detalla una ruta general alternativa para la síntesis de compuestos de fórmula general (IIa) en donde cada uno de R^b, R^d, R^e, R^{e'}, R^h, y R^{h'} es hidrógeno. El material de partida III se puede preparar como se detalle en el Esquema 1 anterior. La conversión de compuestos de fórmula ii a compuestos de fórmula viii se puede lograr mediante tratamiento con diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (Método G) en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno (ver Bray y col. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4483).

La reducción del grupo éster en compuestos de fórmula viii para proporcionar compuestos de fórmula ix se logra mediante tratamiento con un agente reductor apropiado tal como hidruro de diisobutilaluminio o lo semejante en un disolvente apropiado tal como tolueno o tetrahidrofurano (Método H). La solución de compuestos de fórmula viii generalmente se enfría, preferentemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 0 °C antes de la adición del agente reductor.

La epoxidación del enlace doble en compuestos de fórmula ix para generar compuesto de fórmula x se logra mediante métodos conocidos (Método J) (ver Gao y col. J. Am. Chem. Soc., 1987, 5765). Una solución del compuesto de fórmula ix se añade lentamente a una mezcla enfriada de (+)-diel-L-tartrato e isopropóxido de titanio (IV) en cloruro de metileno. El régimen de adición de los compuestos de fórmula ix es tal que la temperatura de reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -25 °C a aproximadamente -45 °C. A esto, se añade hidroperóxido de terc-butilo lentamente de modo que la temperatura de reacción se mantenga en el intervalo de aproximadamente -25 °C a aproximadamente -45 °C.

La apertura de anillo regiospecífica del epóxido en compuestos de fórmula x para proporcionar compuestos de fórmula xi se puede lograr mediante tratamiento de una solución del compuesto de fórmula x con borohidruro de sodio y complejo de borano-THF (ver Brown and Yoon J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 2686) en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno (Método K).

La reacción para generar compuestos de fórmula xi también puede generar cantidades de compuestos de fórmula xii como un producto menor. El alcohol primario en compuesto de fórmula xi se puede proteger selectivamente con un grupo protector voluminoso (R^j) tal como triisopropilsililo o terc-butildifenilsililo para proporcionar compuestos de fórmula xiii que se pueden separar de los compuestos de fórmula xii mediante métodos de purificación conocidos por un experto en la materia, tal como cromatografía de columna. La introducción del grupo protector de sililo se puede efectuar mediante métodos conocidos tales como tratamiento con el cloruro de sililo apropiado en presencia de una base tal como trietilamina o N,N'-diisopropiletilamina en un disolvente tal como cloruro de metileno (Método I).

Siguiendo la purificación, el grupo protector de sililo se puede retirar selectivamente de los compuestos de fórmula xiii para proporcionar compuestos de fórmula xiv. Esta transformación se puede lograr mediante tratamiento de una solución enfriada de un compuesto de fórmula xiii con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAFR) en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano (Método M).

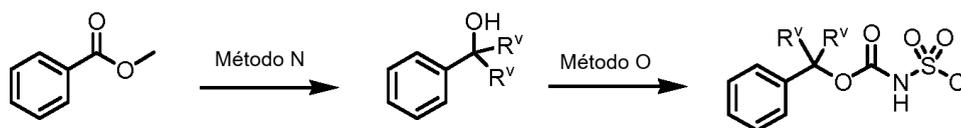
La retirada del grupo protector R^f proporciona compuestos de fórmula vii (Método F). Esta transformación se puede lograr en un número de formas conocidos a un experto en la materia, dependiendo del grupo protector R^f que se

usa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el grupo protector R^f se somete a hidrogenólisis, y la desprotección se puede efectuar mediante tratamiento con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (Método F) en un disolvente apropiado tal como metanol. En algunas otras realizaciones, el grupo protector R^f es lábil de ácido y la desprotección se puede efectuar mediante un ácido.

5 Cualquiera o ambos de los grupos hidroxilo en compuestos de fórmula vi, vii o xiv en los Esquemas 1 o 2 se puede proteger con un grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de dio cíclico usando métodos conocidos por un experto en la materia.

10 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con métodos tales como aquel descrito por J.A. Montgomery y K. Hewson, J. Med. Chem., 1967, 10, 665.

Esquema 3: Ruta general para la síntesis de (clorosulfonil)-carbamatos sustituidos $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$



15 xv

xvi

xvii

El Esquema 3 muestra una ruta general para preparar compuestos de fórmula $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ en donde R^u es -C(O)OC(R^v)(R^w), y R^w es fenilo. Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de fórmula $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ en donde R^w es distinto a fenilo también se pueden preparar mediante la misma ruta general empezando con materiales de partida apropiados análogos a xv.

Empezando de un metilbenzoato xv comercialmente disponible, el tratamiento con un reactivo de Grignard $R^v\text{MgCl}$ en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano proporciona compuestos de fórmula xvi (Método N). La solución de los compuestos de fórmula xvii se enfría a aproximadamente 0 °C antes de la adición del reactivo de Grignard que se añade a un régimen suficiente para mantener la temperatura de la mezcla de reacción inferior a aproximadamente 10 °C. Una solución de xvi después se añade a una solución enfriada de isocianato de clorosulfonilo en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano para proporcionar compuestos de fórmula xvii. La adición de la solución de compuestos de fórmula xvi a un régimen suficiente para mantener la temperatura de la mezcla de reacción inferior a aproximadamente 10 °C (Método O). El reactivo de carbamato de (clorosulfonilo) sustituido resultante xvii después se almacena como una solución en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano hasta su uso.

El compuesto de fórmula $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ en donde R^u es -C(O)OC(CH₃)₃ se puede preparar de acuerdo con métodos tales como aquel descrito en Hirayama y col. Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 1509-1523. El compuesto de fórmula $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ en donde R^u es -C(o)n(Ph)₂ se pueden preparar de una manera similar a aquella descrita en la Publicación de Sol. De Patente de EE.UU. (2005), US 2005282797 A1.

Las aminas usadas en el ejemplo 18 se pueden hacer mediante métodos descritos en Langston S. Y col. solicitud de patente de EE.UU. N.º de Serie 11/700.614.

A fin de que esta invención se entienda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos de preparación y prueba. Estos ejemplos ilustran como hacer o probar compuestos específicos, y no se deben considerar como limitativos del alcance de la invención en forma alguna.

45 Ejemplos

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
50 BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
DCM	cloruro de metileno
DI	desionizado
DMAP	4-dimetilaminopiridina
55 DMF	dimetilformamida
DMF-DMA	dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
60 iPrOAc	acetato de isopropilo

	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MTBE	éter de metilo terc-butilo
	THF	tetrahidrofurano
5	H	horas
	HRMS	espectro de masa de alta resolución
	Min	minutos
	m/z	masa a carga
	EM	espectro de masa
10	RP CL-EM	cromatografía líquida de fase reversa-Espectrometría de masa
	TLC	cromatografía en capa fina

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se obtuvieron en un espectrómetro Varian Mercury 300 a 300 MHz, en un espectrómetro Bruker AVAMCE 300 a 300 MHz, o en un espectrómetro Bruker AVANCE 500 a 500 MHz.

Condiciones de CLEM: los espectros se corrieron en una columna Phenomenex Luna 5u C18(2) 150x4,6 mm en un instrumento Agilent serie 1100 a 1 ml/min durante una prueba de 20 minutos usando los siguientes gradientes:

20 Método de Ácido Fórmico (FA): La fase A móvil que consiste en 99 % v/v de agua, 1 % v/v de acetonitrilo, 0.1 % v/v de ácido fórmico. La fase B móvil que consiste en 95 % v/v de acetonitrilo, 5 % v/v de agua, 0.1 % v/v de ácido fórmico. El método sigue un gradiente de 5 % B a 100 % B durante 12 minutos, manteniendo a 100 % B durante 3 minutos y regresando a 5 % B durante 1 minuto y manteniendo hasta el fin del método.

25 Método de Acetato de Amonio (AA): La fase A móvil que consiste en 100 % de agua (con 10 mM de acetato de amonio, pH=4.5), la Fase B móvil que consiste en 95 % v/v de acetonitrilo, 5 % v/v de agua (con 10 mM de acetato de amonio, pH=4.5). El método sigue un gradiente de 5 % B a 100 % B durante 12 minutos, manteniendo a 100 % durante 3 minutos y regresando a 5 % B durante 1 minuto y manteniendo 5 % B hasta final de la prueba.

30 La cromatografía de capa delgada (TLC) se realizó usando gel de sílice EMD 60 placas y visualizadas por luz ultravioleta (UV).

Los análisis de HPLC se corrieron en una columna Phenomenex Luna 5u C18(2) 150x4,6 mm en un instrumento Agilent serie 1100 a 1,0 ml/min durante 30 minutos usando los siguientes gradientes:

35 Método de Acetato de Amonio (AA): la fase A móvil que consiste en 100 % de agua (con 10mM de acetato de amonio, pH=4.5). La fase B móvil que consiste en 95 % v/v de acetonitrilo, 5 % v/v de agua (con 10 mM de acetato de amonio, pH=4.5). El método sigue un gradiente de 30 % B a 70 % B durante 12 minutos, forma 70 % B a 100 % B durante 5 minutos manteniendo a 100 % B durante 3 minutos y regresando a 30 % B durante 5 minutos y manteniendo 30 % B hasta el final de la prueba.

Ejemplo 1: Clorhidrato de metil-(1S,4R)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato

45 (-)-2-Azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-oina (20,00 g, 0,1833 mmol) se disolvieron en MeOH (140 ml), y esta mezcla se enfrió a 0 °C. Cloruro de tionilo (29,4 ml, 0,403 mol) se añadió después gota a gota manteniendo la temperatura menor a 15 °C. A la terminación de la adición, la mezcla se dejó agitar a 5 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar un aceite, que se secó adicionalmente bajo vacío elevado durante la noche a 35 °C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (33g) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 8,45 (s, 3H), 6,03 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 253 (m., 1H) y 1,89 (m, 1H).

Ejemplo 2: (1S,4R)-4-(trietilamino)ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo

55 Clorhidrato de metil-(1S,4R)-4-aminociclopent-2-eno1-carboxilato (5,50 g) se suspendió en cloruro de metileno (60 ml), al que se añadió cloruro de trifetilmetilo (9,06 g, 0,0325 mol). La mezcla después se enfrió a 0 °C. Trietilamina (10,8 ml., 0,0774 mol) después se añadió a gotas manteniendo la temperatura menor a 10 °C. A la terminación de la adición, la mezcla se dejó calentar a 20-25 °C. La mezcla se dejó agitar a 20-25 °C durante 17 horas. La mezcla después se lavó con agua (3 x 50 ml). Lasa lavadas acuosas se combinaron y extrajeron con DCM (50 ml). Los orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera 820 ml) y el disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite café (12,5 g) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,58 (m, 6H), 7,27 (m, 6H), 7,18 (m, 3H), 5,57 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (m, 1H) y 1,53 (m, 1H).

Ejemplo 3: Ácido (1R,4R)-4-(trietilamino)ciclopent-2-en-1-carboxílico

65

Se disolvió (1S,4R)-4-(trietilamino)ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo (11,0 g, 0,03868 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (50 ml). Hidróxido de sodio (2,06 g, 0,0516 mol) en agua (60 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC (20 % EtOAc/Hexano) no mostró material de partida. 20 % p/v de ácido cítrico en agua se añadió a gotas a temperatura ambiente hasta que la mezcla fue pH 6, La mezcla después se extrajo con cloruro de metileno (3x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar una espuma blanca (810g). La TLC (50 % EtOAc/Hexano) muestra 2 diastereómeros. La mezcla se purificó usando cromatografía de columna, eluyendo con 50 % de EtOAc/Hexano para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 7,47 (m, 6H), 7,30 (m, 6H), 7,17 (m, 3H), 5,49 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,84 (m, 1H) y 1,43 (m, 1H). CLEM: R_f=12,95 min, ES⁺=370 (AA).

Ejemplo 4: (1R,3R,4R,5R)-4-bromo-3-(trietilamino)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona

A ácido (1R,4R)-4-(trietilamino)ciclopent-2-en-1-carboxílico (0,9 g, 0,0024360 mol) disuelto en cloruro de metileno (20 ml), se añadió 31 % de hidróxido de tetrabutamonio en MeOH (2,579 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante después se disolvió en cloruro de metileno (20 ml, 0,3 mol) y se enfrió a -70 °C bajo un mango de N₂. Bromo (251 ul, 0,00487 mol) en 5 ml de cloruro de metileno se añadió después a gotas y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, después se calentó a 0 °C. Al alcanzar 0 °C, 20 ml de 5 % p/v de Na₂SO₃ en agua se añadió a gotas y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml), se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar un residuo rojo. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con 0 a 30 % de EtOAc/Hexano para retirar los inorgánicos e impurezas para proporcionar el compuesto del título (0,73 g) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 7,49 (m, 6H), 7,24 (m, 9H), 4,95 (D, 1h), 3,91 (M, 1h), 3,65 (M, 1h), 2,97 (M, 1h), 2,66 (M, 1h), 1,62 (m, 1H) y 1,20 (m, 1H), CLEM: R_f=14,40 min. ES⁺Na=470 (AA).

Ejemplo 5: (1R,2R,3R,5S)-2-bromo-5-(hidroximetil)-3-(trietilamino)ciclopentanol

(1R,3R,4R,5R)-4-bromo-3-(trietilamino)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (0,6 g, 0,0013382 mol) se disolvió en éter de dietilo (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió tetrahidroborato de litio (0,087 g, 0,004015 mol) en una porción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La TLC (20 % EtOAc/Hexano) no mostró material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en cuyo punto se añadió NH₄Cl saturado acuoso (20 ml) a gotas manteniendo una temperatura menor de 5 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Los orgánicos se combinaron y secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (0,61 g) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 7,66 (m, 6H), 7,25 (m, 9H), 4,15 (M, 1h), 3,55 (M, 1h), 3,40 (M, 2h), 2,90 (M, 1h), 2,53 (M, 1h) Y 1,63 (M, 2h). CLEM: r_f= 13,30 MIN, es⁺Na=474 (AA).

Ejemplo 6: (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol.HBr

(1R,2R,2R,5S)-2-bromo-5-(hidroximetil)-3-(trietilamino)ciclopentanol (0,4 g, 0,0008842 mol) se disolvió en MeOH (10,0 ml). A esta mezcla se añadió 5 % de paladio en carbón, (0,28 g). La mezcla resultante se agitó bajo un balón de hidrógeno (1000 ml, 0,04 mol) durante 18 horas a 40 °C. Una alícuota se filtró con jeringa y concentró. RMN ¹H indicó que la reacción había ido hasta terminación de modo que la mezcla de reacción completa se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró. Este sólido pegajoso se trituró con 5 ml de THF, se filtró y el lecho se lavó con éter de terc-butilmetilo. El sólido resultante se secó bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (0,125 g) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 4,38 (t, / = 4,08 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 1H) y 1,78 (m, 2H).

Ejemplo 7: (4S)-4-(trietilamino)ciclopent-1-en-1-carboxilato de metilo

Un reactor se cargó con una solución de (1S,4R)-4-(trietilamino)ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo (4,75 kg, 12,4 mol) en cloruro de metileno. El reactor se cargó con cloruro de metileno adicional (15 l) para llevar el volumen total a 23,8 l. A la solución agitada se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (4,82, 32,2 mol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C., con agitación durante 16 a 22 h. RMN ¹H (CDCl₃) análisis de una muestra pequeña de la mezcla de reacción confirmó la formación del producto. La reacción se lavó con solución de ácido cítrico acuosa al 10 % (2 x 7 l). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite. El aceite se diluyó con tolueno anhidro y se concentró para retirar agua residual y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,60-7,54 (m, 5H), 7,34-7,17 (m, 10H), 6,53-6,50 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,60-2,52 (dd, / = 16,6, 8,3 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H) y 1,91-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 8: [(4S)-4-(trietilamino)ciclopent-1-en-1-ilo]metanol

Un reactor se cargó con (4S)-4-(trietilamino)-ciclopent-1-en-1-carboxilato de metilo (4,75 kg, 12,4 mol). El reactor se cargó con tolueno anhidro (9,5 l), se enfrió a -5 a -10 °C y la agitación se inició. Mientras que se mantiene la

temperatura entre -10 °C y +10 °C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 1 M en tolueno, 23,4 kg, 27,3 mol). A la terminación de la adición, la mezcla de reacción se analizó mediante HPLC, que confirmó una conversión completa del material de partida al producto. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente hacia solución 2 N de NaOH fría (-5 a -10 °C) a un régimen para mantener la temperatura interna inferior a 20 °C. La fase orgánica se separó y filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. La almohadilla se lavó con tolueno (2 x 1L), y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso (5,15 kg). El producto se diluyó con cloruro de metileno y se almacenó como una solución a de 0 a 5 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,60-7,56 (m, 5H), 7,35-7,17 (m, 10H), 5,38 (sa, 1H), 4,03-4,02 (d, / = 3,7 Hz, 2H), 3,49-3,36 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,19-1,79 (m, 4H), 1,32-1,29 (t, / = 5,8 Hz, 1H).

Ejemplo 9: [(1S,3S,5S)-3-(trietilamino)-6-oxabicyclo[3,1,0]-hex-1-il]metanol

Se cargó un reactor con (+)-dietil-L-tartrato (2,23 l, 13,0 mol) y cloruro de metileno (10,5 l). La agitación se inició y la mezcla se enfrió a de -30 a -40 °C. Isopropóxido de titanio (IV) (3,93 l, 13,4 mol) se añadió lentamente mientras que se mantiene la temperatura interna entre -30 a -40 °C. Una solución de [(4S)-4-(trietilamino)-ciclopent-1-en-1-il]metanol (4,2 kg, 11,8 mol) en cloruro de metileno (19 l) se añadió lentamente a la mezcla de reacción mientras que se mantiene la temperatura entre -30 a -40 °C. Después de agitar durante 20 minutos, hidroperóxido de t-butilo (5 - 6 M en decano, 3,3 l, 16,3 mol) se añadió lentamente mientras que se mantiene la temperatura entre -30 a -40 °C. A la terminación de la adición, la mezcla de reacción se analizó mediante HPLC, que confirmó la formación del producto y presencia de 3 % (AUC) del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con cuidado hacia un reactor de 100 L que contiene una solución acuosa fría (0 a 5 °C) de heptahidrato de sulfato de hierro (II) (10,5 kg) y ácido tartárico (6,3 kg) en agua DI (42 l). Después de agitar durante 15 minutos, la fase orgánica se separó y filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. La almohadilla se lavó con cloruro de metileno (2 x 2 l), y el filtrado se transfirió hacia un reactor de 100 l. Una solución fría (0 a 5 °C) de hidróxido de sodio sólido (3,36 kg) en salmuera (42 l) se añadió lentamente en la mezcla de reacción suavemente agitada. Después de 1 h, la fase orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite café. Este se purificó a través de cromatografía de gel de sílice usando cinco columnas. Cada columna se realizó como sigue: una columna de vidrio de 20 cm de diámetro se cargó con una suspensión de gel de sílice (5 kg) en 30 % de acetato de etilo/heptano con 0,5 % de trietilamina añadida. El producto bruto (-1,2 kg) se adsorbió hacia el gel de sílice (1,5 kg) y se cargó en la columna. La polaridad se aumentó gradualmente de 30 % a 40 % de acetato de etilo/heptano con 0,5 % de trietilamina. El material purificado combinado de todas las columnas proporcionó el compuesto del título (3,93 kg, 89 % de rendimiento) como un aceite ámbar. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,54-7,50 (m, 5H), 7,32-7,18 (m, 10 H), 3,80-3,76 (d, / = 12,5 Hz, 1 H), 3,65-3,61 (d, / = 12,5 Hz, 1 H), 3,31 (S, 1 h), 3,03-2,92 (M, 1 h), 1,77-1,69 (M, 1 h) Y 1,37-1,13 (M, 2 h).

Ejemplo 10: (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trietilamino)-ciclopentanol y (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(trietilamino)ciclopentanol

Se cargó un reactor con una solución de cloruro de metileno de [(1S,3S,5S)-3-(trietilamino)-6-oxabicyclo[3,1,0]-hex-1-il]metanol (2,76 kg, 7,4 mol). El reactor se cargó con cloruro de metileno adicional (5 l) para llevar el total a 13,8 l. La mezcla de reacción agitada se calentó a de 35 °C a 40 °C. Usando un sistema de adición sólido, se añadió a porciones borohidruro de sodio (281 g, 7,4 mol) mientras que se mantiene la temperatura entre 35 °C y 45 °C. Se añadió lentamente borano-complejo de THF (1 M solución en THF, 6,7 kg, 7,4 mol) mientras que se mantiene la temperatura entre 35 a 45 °C. La temperatura se mantuvo a de 35 a 40 °C durante 1 hora, y después la mezcla de reacción se analizó mediante HPLC. La reacción se consideró completa cuando la cantidad de material de partida fue menos de 2 %. La mezcla de reacción se enfrió a menos de 30 °C, después se enfrió rápidamente con cuidado hacia un reactor de 100 L que contiene agua DI fría (28 l). Después de agitar durante 3 horas, la fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de (2S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trietilamino)ciclopentanol (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(trietilamino)ciclopentanol (2,74 kg) como un aceite café, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 11: (1S,2S,4R)-2-[[[(triisopropilsilo)oxil]]metil]-4-(trietilamino)ciclopentanol

Un reactor se cargó con la mezcla de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trietilamino)ciclopentanol y (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(trietilamino)ciclopentanol (1,87 kg total, -280 g de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trietilamino)ciclopentanol, 0,75 mol). El reactor se cargó con cloruro de metileno (7,4 l) y la agitación se inició. Mientras que se mantiene la temperatura menor a 25 °C, se añadió trietilamina (210 ml, 1,5 mol). Mientras que se mantiene la temperatura menor a 25 °C, se añadió lentamente cloruro de triisopropilsililo (402 ml, 1,9 mol). La mezcla de reacción se dejó agitar a de 20 °C a 22 °C, durante -48 horas. La mezcla de reacción se analizó mediante TLC (50 % de acetato de etilo/heptano, visualización con UV), que indicó la formación del producto (R_f0,70) y la presencia de (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(trietilamino)ciclopentanol no reaccionado (R_f0,15). La solución amarillo pálido clara se enfrió a de 5 a 10 °C, se enfrió lentamente con agua DI (7,5 l), y las capas resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 l) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de tierra diatomácea y se concentraron bajo presión reducida para

proporcionar un aceite café (4,06 kg), que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando múltiples columnas. Cada columna se realizó como sigue. Una columna de vidrio de 20 cm de diámetro se cargó con una solución de gel de sílice (4,5 kg) en 10 % de acetato de etilo/heptano. El aceite (-1,2 kg) se cargó en la columna. El material purificado combinado de todas las columnas proporcionó el compuesto del título (2,94 kg) como un aceite claro que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,56-7,54 (m, 1 H), 7,34-7,13 (m, 10 H), 4,26 (sa, 1 H), 3,86-3,81 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1 H), 3,65-3,60 (dd, J = 10,1, 7,2 Hz, 1 H), 3,41-3,37 (m, 1 H), 3,07 (sa, 1 H), 2,16-2,07 (m, 1 H), 1,69-1,63 (mn, 3 H), 1,47-1,20 (m, 4 H) y 1,08-1,03 (2 s, 18 H).

Ejemplo 12: (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trietilamino)ciclopentanol

Se cargó un reactor con (1S,2S,4R)-2-[[trisisopropilsilil]oxi]metil]-4-(trietilamino)ciclopentanol (2,94 kg total, -1,6 kg de material supuesto puro, 3,02 mol). El reactor se cargó con THF (6 l) y se inició la agitación. Mientras que se mantiene la temperatura menor a 25 °C, se añadió fluoro de tetrabutilamonio (solución 1M en THF, 3,02 l, 3,0 mol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C a 22 °C, durante 3 horas. La TLC (50 % de acetato de etilo/heptano, visualización con UV) confirmó una conversión completa del material de partida al producto. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a -2 L de volumen y se transfirió a un segundo reactor. El concentrado se diluyó con cloruro de metileno (16 l), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (i l), y agua DI (8 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite ámbar (3,88 kg) que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Se realizaron dos columnas como sigue. Una columna de vidrio de 20 cm de diámetro se cargó con una suspensión de gel de sílice (5 kg) en 10 % de acetato de etilo/heptano. Aproximadamente 1,9 kg del aceite se adsorbió hacia gel de sílice (1,5 kg) y se cargó en la columna y la polaridad se aumentó gradualmente de 10 % a 50 % de acetato de etilo/heptano. Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (800 g) como un sólido blanco (¹H NHMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,57-7,53 (m, 5 H), 7,32-7,18 (m, 10 H), 4,26-4,23 (m, 1 H), 3,65-3,46 (m, 2 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 2,17-2,07 (m, 2 H), 1,65-1,62 (d, 1 H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 1 H) y 1,2-1,17-1,11 (m, 1 H).

Ejemplo 13: (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Un reactor de hidrogenación se purgó con argón y se cargó con 55 de paladio sobre carbono (50 % de agua, 80 g, 20 % molar) y el reactor se selló. Usando vacío, una solución de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trietilamino)ciclopentanol (400 g, 1,07 mol) en metanol (2,7 l) se añadió al reactor. El reactor se purgó con argón, se cargó a de 2,460 a 3-163 kg/cm² (35 a 45 psi) de hidrógeno y se calentó a 35 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, se lavó con metanol (32 l) y se concentró bajo presión reducida a -1 L de volumen. El metano de trifenilo precipitado se filtró de la mezcla y el filtrado se concentró adicionalmente para proporcionar un aceite ámbar. El material bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. La columna se realizó como sigue. Una columna de vidrio de 15 cm de diámetro se cargó con una suspensión de gel de sílice (1,6 kg) en cloruro de metileno. El aceite ámbar se adsorbió hacia gel de sílice (200 g) y se cargó en la columna. La polaridad se aumentó gradualmente de 100 % de cloruro de metileno a 50 % de cloruro de metileno/metanol. Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (118 g) como un sólido amarillo ceroso. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 4,35-4,32 (m, 1 H), 3,786-3,70 (m, 1 H), 3,64-3,56 (m, 2 H), 2,34-2,26 (m, 1 H), 2,10-2,03 (m, 1 H), 1,95-1,82 (m, 1 H) y 1,63-1,46 (m, 2 H).

Ejemplo 14: (1S,2S,4R)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

A una suspensión de 4,6-dicloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidina (10,0 g, 0,0377 mol) y (2S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol.HBr (8,00 g) en alcohol de isopropilo (82 ml, 1,1 mol) y agua (11 ml, 0,59 mol), trietilamina (13 ml, 0,094 mol) se añadieron. Esta mezcla después se calentó a 85 °C durante 23 horas. La mezcla se enfrió a 50 °C, en cuyo punto se añadió lentamente 4M de ácido clorhídrico en agua 820 ml). La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bicarbonato sódico (10 g, 0,1 mol) porción a porción. Los sólidos en exceso se filtraron; el lecho se lavó con alcohol isopropílico (20 ml) y el filtrado se concentró a ~70 ml. Se añadió acetato de etilo (150 ml) seguido de una mezcla de NaHCO₃ acuosa saturada (35 ml) y agua (35 ml). Las capas se separaron y las fases acuosas extraídas con acetato de etilo (2 x 50 ml) se filtraron. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml) y después se concentraron para proporcionar el compuesto del título (9,3 g) como un sólido café. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 8,56 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,25 (m, 3H) y 2,02 (m, 1H).

Ejemplo 15: (1S,2S,4R)-4-(4-cloro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol.

Una solución de (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil) ciclopentanol (250 mg, 1,90 mmol) y trietilamina (380 mg, 3,80 mmol) en 2-propanol (30 ml) se trató con 2-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)acetaldehído (330 mg, 1,71 mmol) a 80 °C. La reacción se supervisó mediante HPLC y todo el aldehído se encontró que se había consumido después de 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Aproximadamente 80 % del disolvente se retiró bajo presión reducida y la solución café resultante se añadió con agitación a agua (30 ml). La solución clara resultante se enfrió en un baño de agua de hielo resultando en cristalización del producto. La suspensión resultante se agitó a menos de

5 °C durante treinta minutos y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua fría (10 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 14 h para obtener el compuesto del título como un sólido café (311 mg, 68 % de rendimiento). RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 10,7, 7,2 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m 1H).

Ejemplo 16: 9-fenilheptadecan-9-ol

Benzoato de metilo (14,34 g, 105,3 mmol) se disolvió en THF anhidro (43 ml) y esta mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de cloruro de n-octilmagnesio en THF (200,0 ml, 2,0M, 400 mmol) después se añadió a gotas, manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. A la terminación de la adición, la mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 2 horas. Una solución de ácido clorhídrico en agua (400 ml, 1,0 M) después se añadió a gotas manteniendo la temperatura a menos de 25 °C. La mezcla se diluyó con iPrOAc (420 ml), y la capa orgánica resultante se lavó con 1,0 M de HCl (1 x 70 ml), se lavó con salmuera (1 x 70 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar un líquido incoloro. El material bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar un líquido incoloro claro (21,0 g), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,41-7,30 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 23 H), 1,11-0,96 (m, 2H) y 0,92-0,83 (m, 6H).

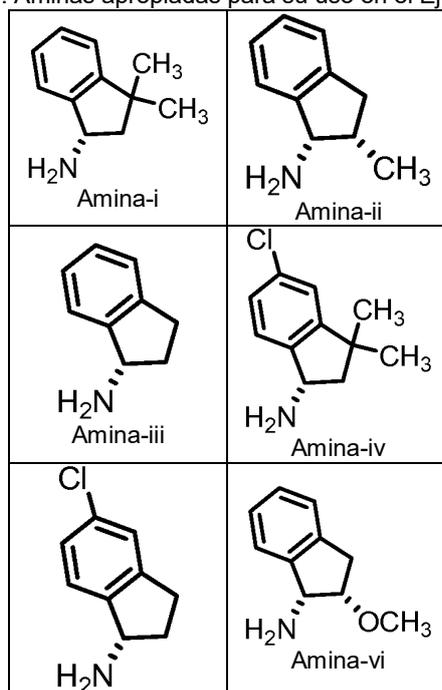
Ejemplo 17: (clorosulfonyl)carbamato de 1-octil-1-fenilnonilo

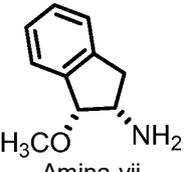
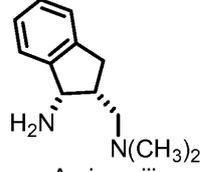
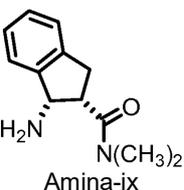
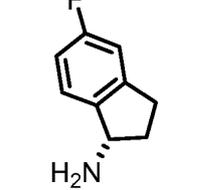
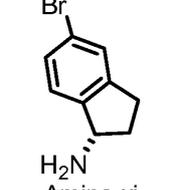
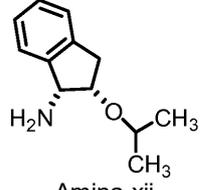
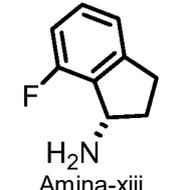
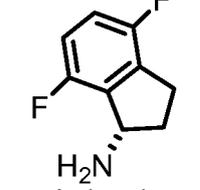
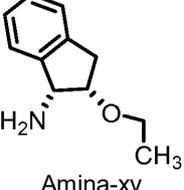
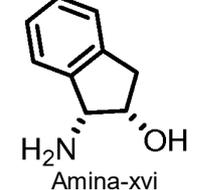
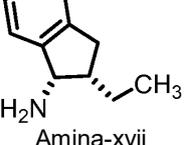
Isocianato de clorosulfonyl (1,30 ml, 14,95 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) y esta mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de 9-fenilheptadecan-9-ol (4,972 g, 14,95 mmol) en THF anhidro 818,5 ml) se añadió a gotas manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. Después de la terminación de adición, la mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora. La solución aproximadamente 0,5 M resultante de (clorosulfonyl)-carbamato de 1-octil-1-fenilnonilo se almacenó a 0 °C hasta su uso.

Ejemplo 18: Preparación general de (1S,2S,4R)-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-ciclopentanoles 4-amino sustituidos

(1S,2S,4R)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-D]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (1 equiv.), una amina como se enumera en el Tabla 1 abajo (1,1 equiv.) y N,N'-diisopropiletilamina (1,3 equiv) se mezclan con 2-butanol (aproximadamente y6 volúmenes). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó bajo presión 5,624 kg/cm² (80 psi) a 135 °C durante aproximadamente 40 horas o hasta que HPLC indica poco o ningún material de partida restante. La mezcla se enfrió a temperatura y presión ambientales. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó y lavó con agua. La capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaCl saturada y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. Se añade cloruro de metileno a la mezcla que se enfrió a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró y lavó con cloruro de metileno frío. El sólido se secó bajo vacío a temperatura ambiente.

Tabla 1: Aminas apropiadas para su uso en el Ejemplo 18



Amina-v	
 Amina-vii	 Amina-viii
 Amina-ix	 Amina-x
 Amina-xi	 Amina-xii
 Amina-xiii	 Amina-xiv
 Amina-xv	 Amina-xvi
 Amina-xvii	

Ejemplo 19: Condiciones de sulfamoiación generales 1

- 5 A un recipiente de reacción se añade trietildiamina (aproximadamente 4 equiv. Con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y tetrahidrofurano (aproximadamente 12 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La mezcla se enfría a 0 °C y 0,866 M de (clorosulfonyl)carbamato de terc-butilo (preparado añadiendo alcohol de terc-butilo a un equivalente molar de isocianato de clorosulfonyl en una cantidad apropiada de THF anhidro y agitando durante aproximadamente 1 hora mientras que se mantiene la temperatura inferior a
- 10 aproximadamente 15 °C) en tetrahidrofurano (aproximadamente 3 equiv. Con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añade con enfriamiento a un régimen tal que la temperatura interna permanece menor que o igual a 15 °C. La suspensión se calienta a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 30 minutos, después se enfría a -20 °C. El producto del Ejemplo 18 se añade en una porción seguida por tetrahidrofurano adicional (aproximadamente 3 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La mezcla de reacción se
- 15 calienta a 0 °C y se deja agitar hasta que HPLC indica que hay menos de 1 % por área de material de partida presente. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y 9M de ácido clorhídrico en agua (aproximadamente 25 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añaden lentamente manteniendo una temperatura de menos de 25 °C. La mezcla resultante después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 4 horas o hasta el momento en que HPLC indica desprotección de BOC completa. A la

terminación de desprotección, se añade bicarbonato de sodio por porciones hasta que se alcanza pH 8, El exceso de sólidos se filtra si se observa una mezcla bifásica y el lecho se lava con acetato de etilo. La capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, todos los orgánicos se combinan y lavan con NaCl acuoso saturado, y se concentra para proporcionar un producto bruto que se purifica mediante cromatografía de columna. El producto se puede purificar adicionalmente mediante cristalización de un disolvente apropiado.

Ejemplo 20: Preparación 1 de reactivo de sulfamoiación general

A un recipiente de reacción se añade el alcohol de la fórmula $(R^2)(R^V)_2C-OH$ (1,1 equiv) y cloruro de metileno anhidro (aproximadamente 20 volúmenes) y la mezcla se enfría a aproximadamente 0 °C a 10 °C. Se añade isocianato de clorosulfonilo (1 equiv) a un régimen que mantiene la temperatura inferior a aproximadamente 10 °C y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. Una base 82,6 equiv.) se añade por porciones mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 15 °C y la mezcla después se agita durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 0 °C a 15 °C. Los sólidos se remueven mediante filtración y el lecho se lava con cloruro de metileno (aproximadamente 5 volúmenes). El disolvente se remueve bajo presión reducida y se añade acetonitrilo (aproximadamente 5 volúmenes) al residuo y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. El reactivo de sulfamoiación se recoge mediante filtración, se lava con acetonitrilo (1 volumen) y se seca bajo vacío.

Ejemplo 21: Condiciones 2 de sulfamoiación general

A un recipiente de reacción se añade el producto del Ejemplo 18 (1 equiv.) y NMP (aproximadamente 9 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La mezcla se enfría a entre aproximadamente 0 °C a 10 °C y se agita durante aproximadamente 15 minutos. El reactivo de sulfamoiación generado en el Ejemplo 20 (1 equiv. Con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y un ácido (1 equiv. Con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añade y la mezcla se agita a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C a 10 °C. La reacción es seguida mediante HPLC. Una porción equivalente adicional del reactivo de sulfamoiación generado en el Ejemplo 20 y el ácido se añaden aproximadamente de manera horaria hasta que la reacción se completa. Agua (aproximadamente 2,5 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añade y la mezcla se agita a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 16 horas. Acetato de etilo (aproximadamente 15 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y agua (10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añaden, la mezcla resultante se agita durante aproximadamente 10 minutos y las capas resultantes se separan. La fase orgánica después se lava con agua (3 x 15 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La fase orgánica después se seca sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se remueve bajo presión reducida.

El producto bruto se seca bajo vacío antes de redissolver en acetonitrilo (6,5 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). Ácido clorhídrico (2,4 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añade mientras que se mantiene la temperatura de reacción inferior a 20 °C. La reacción es seguida por HPLC hasta que la retirada del grupo protector se completa. Agua (aproximadamente 14 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añade seguida por bicarbonato de sodio hasta que se alcanza un pH de 7-8, Acetato de etilo (aproximadamente 15 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añade y después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, las capas se separan. La capa orgánica se lava con agua (aproximadamente 3 x 15 volúmenes con respecto a la entrada del Ejemplo 18) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se remueve y el residuo se disuelve en 7 % de acetonitrilo en cloruro de metileno (aproximadamente 11 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y se agita durante aproximadamente 18 horas. El producto se recoge mediante filtración y se seca bajo vacío a entre 30 °C - 35 °C.

Ejemplo 22: Preparación 2 de reactivo de sulfamoiación General

A un recipiente de reacción se añade isocianato de clorosulfonilo (1 equiv) y tolueno anhidro (aproximadamente 20 volúmenes), y la mezcla se enfría a aproximadamente 0-10 °C. Se añade alcohol de terc-butilo (1 equiv) a un régimen para mantener la temperatura de reacción inferior a aproximadamente 10 °C, y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. Se añade trietilendiamina (2 equiv) por porciones mientras que se mantiene la temperatura inferior a 15 °C, y la mezcla después se agita durante aproximadamente dos horas a una temperatura entre aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C. El reactivo de sulfamoiación se recoge por filtración bajo protección de nitrógeno y se seca bajo vacío.

Ejemplo 23: Condiciones 3 de sulfamoiación General

A un recipiente de reacción se añade el producto del Ejemplo 18 (1 equiv) y acetonitrilo (aproximadamente 7 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). El reactivo de sulfamoiación generado en el Ejemplo 22 (2 equiv. Con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añade y la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 50 °C. La reacción es seguida mediante HPLC. El calentamiento se deja continuar hasta que se completa la reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, 0,5 N HCl (aproximadamente 5,5 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se añade y la mezcla se agita a aproximadamente

23 °C durante aproximadamente 5-6 horas. La fase acuosa se separa de la solución bifásica resultante y se extrae con MTBE (aproximadamente 5 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). El extracto de MTBE se combina con la fase orgánica previamente separada y se añade MTBE adicional (aproximadamente 2 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La mezcla resultante se agita con agua (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) durante 10 minutos. La fase orgánica se separa. A la fase orgánica se añade acetonitrilo (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto de entrada del ejemplo 18), y la solución se reduce a 10 volúmenes con respecto a la entrada de producto del Ejemplo 18 bajo presión reducida. Se añade acetonitrilo adicional (aproximadamente 8 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18), y nuevamente la solución se reduce a 10 volúmenes con respecto a la entrada de producto del Ejemplo 18 bajo presión reducida.

A la solución de acetonitrilo de producto bruto se añade lentamente, ácido clorhídrico concentrado (3 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) mientras que se mantiene la temperatura de reacción inferior a aproximadamente 5 °C. La reacción es seguida por HPLC hasta que la retirada del grupo protector se completa. Se añade agua (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) seguido por bicarbonato de sodio hasta que se alcanza un pH de 7-8. Se añade acetato de etilo (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, las capas se separan. La capa orgánica se lava con agua (aproximadamente 3 x 10 volúmenes con respecto a la entrada del Ejemplo 18). Salmuera (aproximadamente 5 % v/v) se añade opcionalmente durante el 2º y 3er lavados para ayudar a la separación de fase. La solución de producto bruto se deja pasar opcionalmente a través de un tapón de carbono activado o gel de sílice (aproximadamente 250 %-25 % p/ñ con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). EtOAc (aproximadamente 2-10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) se usa para inundar el carbón activado o tapón de gel de sílice. La solución resultante se concentra a aproximadamente 3 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18, y después se calienta a 35-40 °C. Se añade lentamente diclorometano (20 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) mientras que la temperatura interna se mantiene a 35-40 °C. Después de la adición de DCM se completa, la suspensión se agita a 35-40 °C durante 1 hora, y se deja enfriar a temperatura ambiente y después se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. El sólido resultante se recoge por filtración y se seca bajo vacío a 30-35 °C a un peso constante.

Ejemplo 24: Terc-butil[(1R,3R,4R,5R)-4-bromo-7-oxo-6-oxabicyclo[3.2.0]hept-3-il]carbamato

A ácido (1R,4R)-4-[(termo-butoxicarbonil)amino]-ciclopent-2-no-1-carboxílico (400,00 g, 1,7601 mol; preparado en un procedimiento análogo a aquel descrito en los Ejemplos 1 a 3 anteriores) se disuelve en cloruro de metileno (6 l) se añade hidróxido de tetrabutilamonio en metanol (1,0M, 1800 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción después se enfrió a -25 °C bajo un manto de Nitrógeno. Bromo (181 ml, 3,52 mol) en cloruro de metileno (2 l) después se añadió lentamente durante 60 minutos, manteniendo una temperatura interna inferior a -20 °C. A la terminación de la adición de bromo, la mezcla se agitó a -25 °C durante 30 minutos adicionales, y después se calentó lentamente a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla después se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora. A 0 °C, una mezcla de sal de sodio de ácido L-ascórbico (523,0 g, 2,640 mol) en agua (3 l) y bicarbonato de sodio saturado en agua (3 l), se añadió lentamente durante 30 minutos manteniendo una temperatura interna inferior a 10 °C. La mezcla bifásica resultante se agitó y dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa de cloruro de metileno se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 l). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y concentraron a un volumen de aproximadamente 4 l. Se añadió acetato de etilo (8 l), y la mezcla se concentró a un volumen de aproximadamente 5 l. Se añadió acetato de etilo (5 l), y la mezcla resultante se lavó 3 veces con agua (4 l). La capa orgánica después se lavó con cloruro de sodio saturado en agua (2 l) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (460 g, 85 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,09 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,89 (m, 1H) y 1,46 (sa, 9H).

Ejemplo 25: Terc-butil[(1R,2R,3R,4S)-2-bromo-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato

Ter4-butil[(1R,3R,4R,5R)-4-bromo-7-oxo-6-oxabicyclo[3,2,0]hept-3il]carbamato (450 g, 1,470 mol) se disolvió en THF (6 l) y la mezcla se enfrió a 0 °C. 2,0M de tetrahidrobórato de litio en THF (730 ml) se añadió lentamente, manteniendo una temperatura interna inferior a 10 °C. La mezcla después se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual la HPLC indicó que el material de partida se había consumido. A 0 °C, una mezcla de cloruro de amonio saturado en agua (2,5 l) y agua (2,5 l) se añadió lentamente, manteniendo una temperatura interna inferior a 10 °C. La mezcla después se dejó calentar a temperatura ambiente, en cuyo punto la capa de THF se separó la Capa de THF se concentró a aproximadamente 2 l, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (4 l). Las capas orgánicas se combinaron y lavando dos veces con agua (4 l). La capa orgánica después se lavó con cloruro de sodio saturado en agua (4 l) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (452 g, 99 %) como un residuo amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,83 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,70 (m, 1H) y 1,41 (sa, 9H).

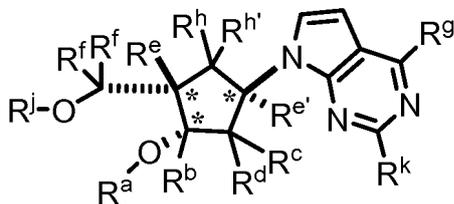
Ejemplo 26: (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol.HBr

5 Terc-butil[(1R,2R,3R,4S)-2-bromo-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopenti8l]carbamato (444,0 g, 1,431 mol) se disolvió en alcohol de isopropilo (2000 ml). A esta solución, se añadió 4,0M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2000 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una alícuota se concentró y analizó mediante RMN ¹H, que indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción restante se concentró bajo presión reducida a 35 °C para proporcionar un residuo claro. Este residuo se disolvió en una mezcla de etanol (2000 ml) y alcohol de isopropilo (2000 ml), al que 10 % en peso de Pd/C (76 g, 2,5 mol %) seguido por bicarbonato de sodio (360 g, 4,3 mol) se añadió. La mezcla heterogénea resultante se sometió a hidrógeno (1,406 kg/cm² (20 pis)) a 10 temperatura ambiente durante 18 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción se filtró con jeringa, se concentró, y el análisis mediante RMN ¹H indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción restante se filtró a través de una almohadilla de Celite 8250 g). El lecho de filtro se lavó con metanol (2000 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida a 35 °C, para proporcionar el compuesto del título (310 g, cuantitativo) como un sólido naranja. RMN ¹H (300 MHz, CD3OD): δ 4,17 (t, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 15 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 1H) y 1,79 (m, 2H).

Mientras que la invención anterior se ha descrito con algún detalle para propósitos de claridad y entendimiento, estas realizaciones particulares se deben considerar como ilustrativas y no restrictivas. Ser apreciará por un experto en la materia a partir de una lectura de esta exposición que se pueden hacer varios cambios en forma y detalle sin abandonar el verdadero espíritu de la invención que se va a definir por las reivindicaciones anexas más bien que por las realizaciones específicas. 20

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para formar un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo;
en donde:

- 10 las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa;
 R^a es un hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo protector del grupo sililo, alifático
 opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-OR^{aa}$; o R^a tomado junto con R^l y los átomos que intervienen forma
 un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})$; o R^a tomado junto con R^m y los átomos que intervienen forma un
 grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})$;
- 15 R^b es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;
 R^c es hidrógeno, fluoro, cloro, $-OH$, $-O-R^m$ o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;
 R^d es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;
 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;
 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;
- 20 cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;
 R^g es cloro, fluoro, yodo o bromo;
 R^h es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;
 $R^{h'}$ es hidrógeno, fluoro, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;
- 25 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo protector del grupo sililo, alifático
 opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-OR^{aa}$; o R^j tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma
 un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})$;
 R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;
- 30 R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado del grupo protector del grupo sililo, alifático opcionalmente
 sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-OR^{aa}$; o R^m tomado junto con R^a y los átomos que intervienen forma un grupo
 protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})$;
- 35 R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; y
 R^{bb} es hidrógeno o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;
 alifático es un hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica, que está completamente saturado o que
 contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, donde, salvo que se defina de otra
 manera, un alifático de cadena recta o ramificada es un hidrocarburo C_{1-12} y un alifático cíclico es un sistema de
 anillo de hidrocarburo cíclico C_{3-14} , opcionalmente donde dos sustituyentes adyacentes en un anillo cicloalifático,
 tomado junto con los átomos del anillo que interviene, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros condensado
 opcionalmente sustituido o un anillo no aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del anillo
 seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;
- 40 arilo es un hidrocarburo aromático C_6 a C_{14} , que comprende uno a tres anillos, opcionalmente donde dos
 sustituyentes adyacentes en un anillo arilo, tomados junto con los átomos del anillo que intervienen, forman un
 anillo aromático de 5 a 6 miembros condensado opcionalmente sustituido o un anillo no aromático de 4 a 8
 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;
- 45 heteroarilo es un grupo que tiene 5 a 14 átomos del anillo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una
 disposición cíclica; y que tiene, además de los átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
 del grupo que consiste en O, N y S, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma
 cuaternizada de un nitrógeno básico, opcionalmente donde dos sustituyentes adyacentes en un heteroarilo,
 tomados junto con los átomos del anillo que intervienen, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros
 condensado opcionalmente sustituido o un anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos del
 anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;
- 50 un grupo heterocíclico es un resto heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros, o uno bicíclico condensado de 7
 a 10 miembros o unido por puente de 6 a 10 miembros que está bien saturado o bien parcialmente insaturado y
 que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos,
 seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente donde dos sustituyentes adyacentes en un
 anillo cicloalifático, tomado junto con los átomos del anillo que interviene, forman un anillo aromático de 5 a 6
 miembros condensado opcionalmente sustituido o un anillo no aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3
 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;
- 55 un arilo opcionalmente sustituido, cuando se sustituye, está sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados del grupo $-halo$, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-SR^{**}$, $-S(O)R^{**}$, $-SO_3R^{**}$, $-SO_2N(R^*)_2$, -

$N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_S$, $-NR^+CO_2R^{**}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)_X$, $-NR^+SO_2R^{**}$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $y-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$,

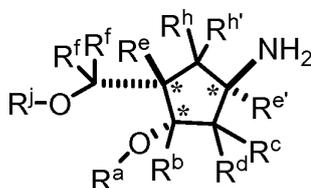
5 un grupo alifático opcionalmente sustituido, cuando está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes, en un átomo de carbono saturado, seleccionado del grupo $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-SR^{**}$, $-S(O)R^{**}$, $-SO_3R^{**}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_S$, $-NR^+CO_2R^{**}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)_X$, $-NR^+SO_2R^{**}$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $y-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $-N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{**}$, $=N-NHSO_2R^{**}$, $y=N-R^*$;

10 un heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes, o un átomo de carbono insaturado, seleccionado del grupo $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-SR^{**}$, $-S(O)R^{**}$, $-SO_3R^{**}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_S$, $-NR^+CO_2R^{**}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)_X$, $-NR^+SO_2R^{**}$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $y-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$;

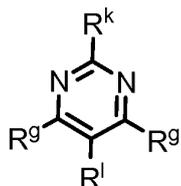
15 un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, cuando está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes, si está sobre un átomo de carbono saturado, se selecciona del grupo $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-SR^{**}$, $-S(O)R^{**}$, $-SO_3R^{**}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_S$, $-NR^+CO_2R^{**}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)_X$, $-NR^+SO_2R^{**}$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $y-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $-N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{**}$, $=N-NHSO_2R^{**}$, $y=N-R^*$, o si está sobre un átomo de nitrógeno, se selecciona del grupo incluyen $-R^*$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(L)R^*$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, $y-NR^+SO_2R^{**}$, R^{**} es un grupo alifático o arilo;

25 cada R^+ , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico, o dos R^+ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5-8 miembros, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo N, O y S; cada R^* independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico; comprendiendo dicho proceso la etapa de combinar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III) para proporcionar un compuesto de fórmula (I);

30



(II)



(III)

35 donde:

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa; cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k y R^m en las fórmulas (II) y (III) es como se define en la fórmula (I);

40 R^1 es $-CH_2CHO$;

en el que dicha etapa de combinación comprende la etapa:

aa) tratar un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base.

45

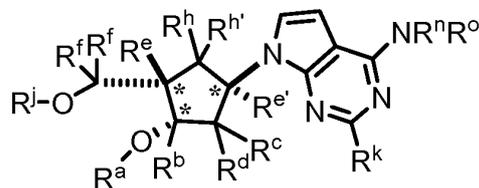
2. El proceso de la reivindicación 1, donde cada uno de R^b , R^d , R^e , R^f , R^h , R^i y R^k es hidrógeno.

3. El proceso de la reivindicación 1, donde:

50 R^g es cloro o fluoro; y cada uno de R^b , R^d , R^e , R^f , R^h , R^i y R^k es hidrógeno.

4. El proceso de la reivindicación 1 o 2, comprende además la etapa:

c) tratar el compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula HNR^nR^o para formar un compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo;



(V)

donde:

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa; cada una de las variables $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^e, \text{R}^e, \text{R}^f, \text{R}^h, \text{R}^i, \text{R}^j, \text{R}^k$ y R^m en la fórmula (V) es como se define en la fórmula (I);

R^n es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; y

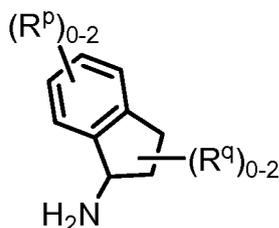
R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico,

Donde un grupo arilo, alifático, heteroarilo y heterocíclico opcionalmente sustituidos son como se define en la reivindicación 1.

5. El proceso de la reivindicación 4, donde R^o es un indanilo, tetrahidronaftilo o cromanilo opcionalmente sustituidos.

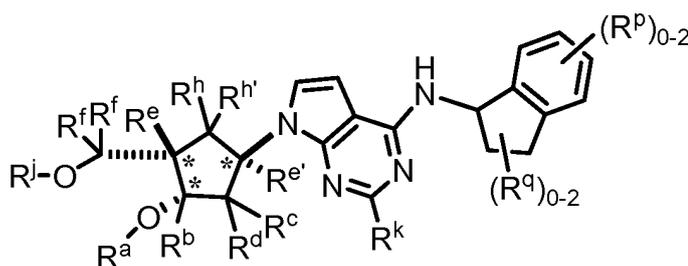
6. El proceso de la reivindicación 1 o 2, que comprende además la etapa:

c) tratar el compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula (VIIa);



(VIIa)

para formar un compuesto de fórmula (Va), o una sal del mismo;



(Va)

en el que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa; cada una de las variables $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^e, \text{R}^e, \text{R}^f, \text{R}^h, \text{R}^i, \text{R}^j, \text{R}^k$ y R^m en la fórmula (Va) es como se define en la fórmula (I);

cada R^p independientemente es fluoro, $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

cada R^q independientemente es fluoro, $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, con la condición de que cuando dos R^q están ligados al mismo átomo de carbono, uno debe ser fluoro, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, o alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

o dos R^q en el mismo átomo de carbono forman juntos $=\text{O}$ o $=\text{C}(\text{R}^{5x})_2$. R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , o aril(C_{1-4})alquilo $\text{C}_{6,10}$, la porción arilo del cual puede estar opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, aril(C₁₋₄)alquilo C₆₋₁₀, la porción arilo del cual puede estar opcionalmente sustituida, o un arilo, heteroarilo, o anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

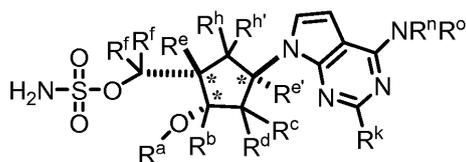
R^{4x} y R^{4y}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de N, O y S; y

cada R^{5x} independientemente es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, o un arilo C₆₋₁₉ o aril(C₁₋₄)alquilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido;

donde un arilo, heteroarilo y heterocíclico opcionalmente sustituidos son como se define en la reivindicación 1.

7. El proceso de la reivindicación 4 o 5, que comprende además la etapa:

d) sulfamoilar un compuesto de fórmula (V), donde R^j es hidrógeno para formar un compuesto de fórmula (VI), o una sal del mismo;



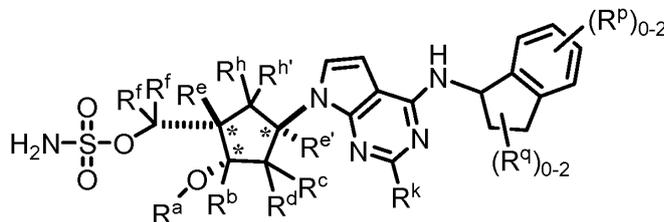
(VI)

donde:

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa; y cada una de las variables R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, R^{h'}, R^k, R^m, Rⁿ y R^o en la fórmula (VI) es como se define en la fórmula (V).

8. El proceso de la reivindicación 6, que comprende además la etapa:

d) sulfamoilar un compuesto de fórmula (Va), donde R^l es hidrógeno para formar un compuesto de fórmula (VI_d);



(VI_d)

donde:

las configuraciones estereoquímicas ilustradas en posiciones de asterisco indican estereoquímica relativa; y cada una de las variables R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, R^{h'}, R^k, R^m, Rⁿ y R^o en la fórmula (VI_d) es como se define en la fórmula (Va).

9. El proceso de la reivindicación 7, donde la etapa d) comprende las etapas:

I-D) tratar el compuesto de fórmula (V) con un reactivo de sulfamoylación R^uN⁻-S(O)₂X⁺; y

II-D) opcionalmente tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-D) con un ácido;

donde:

R^u es -C(O)OC(R^v)₂(R^w);

cada R^v se selecciona independientemente de hidrógeno, alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^w es alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o un R^v es alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido; y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C₃₋₆ opcionalmente sustituido; y

X es una amina terciaria o un heteroarilo que contiene nitrógeno.

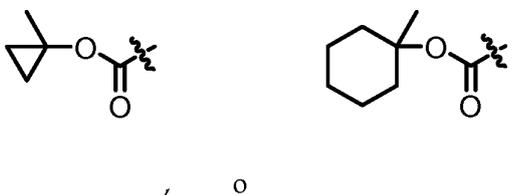
10. El proceso de la reivindicación 8, donde la etapa d) comprende las etapas:

- I-D) tratar el compuesto de fórmula (Va) con un reactivo de sulfamoiación $R^uN-S(O)_2X^+$;
 II-D) opcionalmente tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-D) con un ácido;

donde:

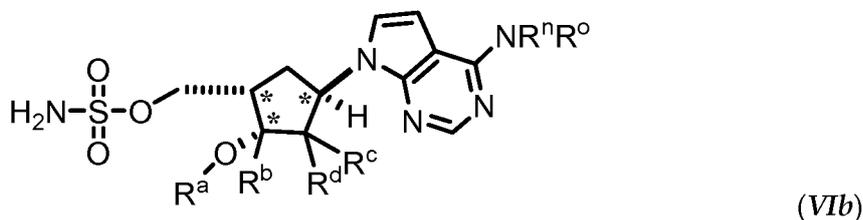
- R^u es $-C(O)OC(R^V)_2(R^W)$;
 cada R^V se selecciona independientemente de hidrógeno, alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;
 R^W es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;
 o un R^V es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido; y el otro R^V se toma junto con R^W para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido; y
 X es una amina terciaria o un heteroarilo que contiene nitrógeno.

11. El proceso de la reivindicación 9 o 10, donde R^u es $-C(O)OCMe_3$, $-C(O)OCH_2Ph$, $-C(O)OCH(Me)Ph$, $C(O)OC(Me)_2Et$,

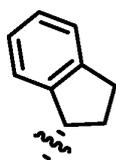


X es trietilendiamina.

12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, donde el compuesto de fórmula (VI) o (VIa) tiene la estructura de fórmula (VIb)



R^o tiene la estructura de fórmula (VII)-xx



(VII)-xx

y R^n , R^a , R^b , R^c y R^d son todos hidrógeno.

13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, donde:

R^o es hidrógeno, $-OH$ u $-O-R^m$, donde R^m es como se define en la fórmula (I).