

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 477**

51 Int. Cl.:

C07C 67/313 (2006.01)

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013** **PCT/US2013/041687**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013** **WO13173779**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013** **E 13724711 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018** **EP 2850054**

54 Título: **Proceso de preparación de compuestos de aminoácidos**

30 Prioridad:

17.05.2012 US 201261648534 P

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

18.05.2018

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990, US

72 Inventor/es:

REMARCHUK, TRAVIS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 668 477 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 de preparación de compuestos de aminoácidos

5 **Campo de la invención**

En el presente documento se desvelan procesos de preparación y purificación de compuestos de aminoácidos para la síntesis de inhibidores de la actividad de cinasa AKT.

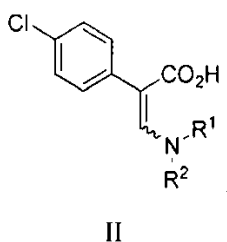
10 **Antecedentes de la invención**

Las enzimas proteínas cinasas B/Akt son un grupo de serina/treonina cinasas que se expresan en exceso en ciertos tumores humanos. La publicación de solicitud de patente internacional número WO 2008/006040 y la patente de EE.UU. N.º 8.063.050 tratan varios inhibidores de AKT, que incluyen el compuesto (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (GDC-0068). Aunque los procesos descritos en el documento WO 2008/006040 y la patente de EE.UU. N.º 8.063.050 son útiles en proporcionar compuestos de ciclopenta[d]pirimidina hidroxilados como inhibidores de proteínas cinasas AKT, se necesitan procesos alternativos o mejorados, que incluyen para la fabricación a gran escala de estos compuestos.

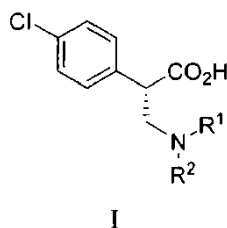
20 **Breve resumen de la invención**

Se desvelan procesos de preparación, separación y purificación de los compuestos detallados en el presente documento. Los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen inhibidores de proteínas cinasas AKT, sales de los mismos, y productos intermedios útiles en la preparación de tales compuestos.

25 Un aspecto incluye un proceso que comprende reducir un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo:

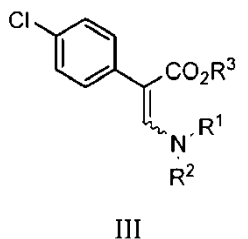


30 en la que R¹ y R² se definen en el presente documento para formar un compuesto de fórmula I:



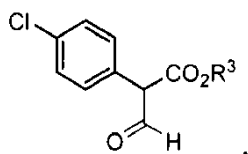
o una sal del mismo.

35 Otro aspecto incluye un proceso que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula III, o sal del mismo:



40 en la que R³ se define en el presente documento para formar un compuesto de fórmula II o sal del mismo.

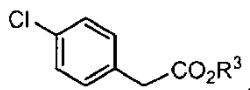
Otro aspecto incluye un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV, o una sal o tautómero del mismo:



IV

con $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo.

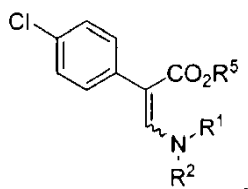
5 Otro aspecto incluye un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula V o una sal del mismo,



V

10 con HCO_2R^4 , en la que R^4 se define en el presente documento, para formar un compuesto de fórmula IV, o una sal del mismo.

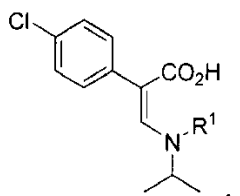
Otro aspecto incluye un compuesto de fórmula VI:



VI

15 o sal del mismo, en la que R^1 , R^2 y R^5 se definen en el presente documento.

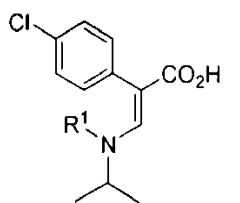
Otro aspecto incluye un compuesto que tiene la fórmula VIa:



VIa

20 o una sal del mismo, en la que R^1 se define en el presente documento.

Otro aspecto incluye un compuesto que tiene la fórmula VIb:



VIb

o una sal del mismo, en la que R^1 se define en el presente documento.

30 Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra el análisis de rayos X del monocristal resuelto de ácido (*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)acrílico, que muestra la configuración *E*.

Descripción detallada de la invención

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de la cual se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que entran dentro del alcance de las presentes reivindicaciones. En el supuesto caso de que uno o más de la bibliografía mencionada y materiales similares se diferencie de o contradiga a la presente solicitud, que incluye, pero no se limita a, los términos definidos, el uso de términos, técnicas descritas, o similares, controla la presente solicitud.

"Acilo" significa un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula $-C(O)-R$ en la que R es hidrógeno, alquilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alquilo sustituido con heterociclilo en el que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo están independientemente opcionalmente sustituidos y como se define en el presente documento. Grupos acilo incluyen alcanóilo (por ejemplo, acetilo), aroílo (por ejemplo, benzoílo) y heteroaróilo (por ejemplo, piridinóilo).

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal o de cadena ramificada de uno a doce átomos de carbono, y en otra realización uno a seis átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptilo y 1-octilo.

El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, y en otra realización uno a seis átomos de carbono, en el que el radical alquilenilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno y pentileno.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o de cadena ramificada de dos a doce átomos de carbono, y en otra realización dos a seis átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp^2 , en el que el radical alquenilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), 1-propenilo, 1-buten-1-ilo y 1-buten-2-ilo.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, y en otra realización dos a seis átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp , en el que el radical alquinilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($-C\equiv CH$) y propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$).

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

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

Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo" y "anillo carbocíclico", como se usan en el presente documento, se usan indistintamente y se refieren a radical de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono, y en otra realización tres a ocho átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en las que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado con un anillo de cicloalquilo o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y cicloheptenilo. Carbociclos bicíclicos incluyen aquellos que tienen 7 a 12 átomos de anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como sistemas unidos por puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos parental. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Grupos arilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Los grupos arilo pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico", como se usan en el presente documento, se usan indistintamente y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 12 átomos de anillo miembros en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los restantes átomos del anillo C, donde uno o más átomos del anillo pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Una realización incluye heterociclos de 3 a 7 átomos de anillo miembros en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los restantes átomos del anillo C, donde uno o más átomos del anillo pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos más adelante. El radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales de heterociclo están condensados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidropirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilquinolizininilo y N-piridilureas. Restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido a C o unido a N, donde sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido en N) o pirrol-3-ilo (unido en C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido en N) o imidazol-3-ilo (unido en C). Ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 o 7 miembros e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fuopiridinilo. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

"Grupo saliente" se refiere a una porción de un primer reactante en una reacción química que es desplazada del primer reactante en la reacción química. Ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, halógeno, grupos hidroxilo, grupos sulfhidrilo, grupos amino (por ejemplo -NRR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido), grupos sililo (por ejemplo -SiRRR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido), -N(R)OR (en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido), grupos alcoxi (por ejemplo -OR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o

heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido), grupos tiol (por ejemplo -SR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido), grupos sulfonilo (por ejemplo -OS(O)₁₋₂R, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido), grupos sulfamato (por ejemplo -OS(O)₁₋₂NRR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido), grupos carbamato (por ejemplo -OC(O)₂NRR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido) y grupos carbonato (por ejemplo -OC(O)₂RR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está independientemente opcionalmente sustituido). Grupos sulfonilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo (grupo mesilato) y grupos trifluorometilsulfonilo (grupo triflato)) y arilsulfonilo (por ejemplo, *p*-toluenosulfonilo (grupo tosilato) y *p*-nitrosulfonilo (grupo nosilato)). Otros ejemplos de grupos salientes incluyen grupos amino sustituidos y sin sustituir, tales como amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilamino, alcoxilamino, N-alquil-N-alcoxi-amino, acilamino y sulfonilamino.

"Grupo protector de amino", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos comúnmente empleados para evitar que los grupos amino reaccionen durante reacciones llevadas a cabo en grupos funcionales. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, además de muchos derivados de N-heteroátomo que puede eliminarse para regenerar el grupo amina deseado. Grupos protectores de amino particulares son Ac (acetilo), trifluoroacetilo, ftalimida, Bn (bencilo), Tr (trifenilmetilo o tritilo), bencilidenilo, *p*-toluenosulfonilo, Pmb (*p*-metoxibencilo), Boc (*tert*-butiloxycarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxycarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi). Un ejemplo incluye Ac (acetilo), trifluoroacetilo, ftalimida, Bn (bencilo), Tr (trifenilmetilo o tritilo), bencilidenilo, *p*-toluenosulfonilo, Pmb (*p*-metoxibencilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxycarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi). Ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en: Wuts, P. G. M. y Greene, T. W. (2006) *Frontmatter*, en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, EE.UU. El término "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino anteriores.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo) en los que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo ("=O"), se sustituyen dos átomos de hidrógeno. "Sustituyentes" dentro del contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, alquilo sustituido, tioalquilo, haloalquilo (incluyendo perhaloalquilo), hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, -NR^eR^f, -NR^eC(=O)R^f, -NR^eC(=O)NR^eR^f, -NR^eC(=O)OR^f-NR^eSO₂R^f, -OR^e, -C(=O)R^e-C(=O)OR^e, -C(=O)NR^eR^f, -OC(=O)NR^eR^f, -SR^e, -SOR^e, -S(=O)₂R^e, -OS(=O)₂R^e, -S(=O)₂OR^e, en las que R^e y R^f son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido.

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

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

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

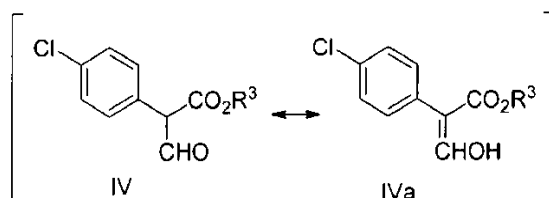
"Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen tanto sales de adición de ácido como de base. Sales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, ácido fosfato, isonicotinato, lactato, salicilato, ácido citrato, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga en el compuesto parental.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de otro modo no deseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico y ácido fosfórico, y los ácidos orgánicos pueden seleccionarse de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético,

ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico.

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

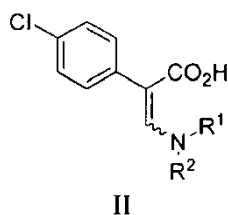
El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace. Un ejemplo de los tautómeros descritos en el presente documento incluye los dos tautómeros de los compuestos de fórmula IV y IVa a continuación.



Tautómeros específicos adicionales incluyen 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiacrilato de etilo y 2-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo.

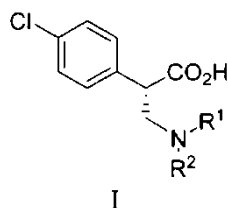
Compuestos también desvelados en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, también se desvelan en el presente documento compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono están sustituidos por un átomo de carbono ^{13}C o ^{14}C , o uno o más átomos de nitrógeno están sustituidos por un átomo de nitrógeno ^{15}N , o uno o más átomos de azufre están sustituidos por un átomo de azufre ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S , o uno o más átomos de oxígeno están sustituidos por un átomo de oxígeno ^{17}O o ^{18}O .

Un aspecto incluye un proceso que incluye reducir un compuesto de fórmula II o una sal del mismo:



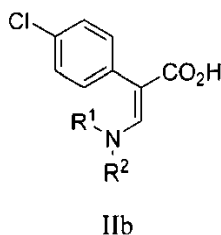
en la que:

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ o un grupo protector de amino; para formar un compuesto de fórmula I:

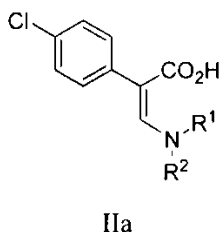


o una sal del mismo.

En ciertas realizaciones, el proceso de reducir un compuesto de fórmula II comprende reducir un compuesto de fórmula IIb o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo:



En ciertas realizaciones, el proceso de reducir un compuesto de fórmula II comprende reducir un compuesto de fórmula IIa o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo:



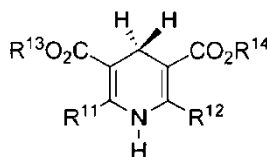
En ciertas realizaciones de las fórmulas II, IIa, o IIb, R¹ es isopropilo y R² es un grupo protector de amino, por ejemplo, grupo Boc.

En ciertas realizaciones, la reducción comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II, IIa, o IIb, o una sal del mismo, con un agente reductor.

Los agentes reductores (por ejemplo, usados en la preparación de un compuesto de fórmula I) comprenden un agente reductor capaz de reducir un alqueno. El agente reductor promueve la reducción asimétrica (por ejemplo, del alqueno de fórmula II, IIa, o IIb, a la fórmula I). El agente reductor puede contener uno o más compuestos o componentes, tal como cuando se usa un reactivo que es capaz de transferir hidrógeno o hidruro conjuntamente con un agente que promueve o dirige la estereoselectividad de la reacción de transferencia de hidrógeno o hidruro, por ejemplo, un catalizador estereoselectivo o enzima. Así, en un aspecto, el agente reductor comprende un reactivo reductor estereoselectivo que comprende un agente que es capaz de transferir hidrógeno o hidruro y un agente que promueve o dirige la estereoselectividad de la reacción de transferencia de hidrógeno o hidruro. En un aspecto, el agente que promueve o dirige la estereoselectividad de la reacción de transferencia de hidrógeno o hidruro comprende un catalizador de metal de transición. En un aspecto, el agente que promueve o dirige la estereoselectividad de la reacción de transferencia de hidrógeno o hidruro comprende una enzima.

En ciertas realizaciones, el agente reductor comprende un catalizador metálico y fuente de hidrógeno. En ciertas realizaciones, el catalizador metálico comprende un catalizador de rutenio, rodio o paladio. En ciertas realizaciones, el catalizador metálico comprende [(S)-BINAPRuCl(benceno)]Cl.

Fuentes de hidrógeno incluyen gas hidrógeno, y otras fuentes usadas en las reacciones de hidrogenación por transferencia, que incluyen agua (opcionalmente con sales de formiato o acetato tales como formiato de sodio), diimida, hidracina (o hidracina hidratada), alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol, cicloalquenos, tales como ciclohexeno, ciclohexadieno, dihidronaftaleno y dihidroantraceno, ácidos orgánicos (opcionalmente con una amina tal como trimetil o trietilamina), tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido fosfórico, silanos tales como HSiR₃ (donde R es independientemente un grupo alquilo, tal como HSiMe₃ y HSiEt₃), NADH, NADPH, FADH₂, sales de amonio, tales como formiato de amonio y cloruro de amonio, y ésteres de Hantzsch tales como aquellos de fórmula:



en la que R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente alquilo (en ciertos ejemplos: R¹¹ y R¹² son metilo y R¹³ y R¹⁴ son etilo; R¹¹ y R¹² son metilo y R¹³ y R¹⁴ son butilo; R¹¹ es metilo, R¹² es isopropilo y R¹³ y R¹⁴ son metilo; R¹¹ y R¹² son metilo, R¹³ es metilo y R¹⁴ es t-butilo; R¹¹ y R¹² son metilo y R¹³ y R¹⁴ son metilo; R¹¹ y R¹² son metilo y R¹³ y R¹⁴ son metilo).

son isobutilo; R^{11} y R^{12} son metilo y R^{13} y R^{14} son alilo.

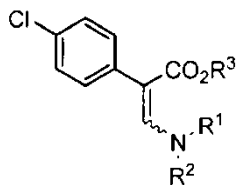
En ciertas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula II, IIa, o IIb, o una sal del mismo, con un agente reductor para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, se lleva a cabo por una reacción de reducción catalítica en la que el catalizador comprende un catalizador metálico tal como un catalizador de rutenio, un catalizador de rodio o un catalizador de paladio para producir uno o más centros quirales. Ejemplos de catalizadores metálicos incluyen, pero no se limitan a, RuL_3X (en la que X es un halógeno, por ejemplo, Cl) o RhL_3Cl , en la que L es un ligando de fosfina, tal como PR_3 , en la que R es independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo o heterociclo, y en la que R está independientemente opcionalmente sustituido, tal como $[RhCl(PPh_3)_3]$.

Ejemplos de ligandos para el catalizador metálico incluyen, pero no se limitan a DIOP, DIPAMP, BINAP, TolBINAP, XylBINAP, BPPFOH, BPPM, BICHEP, BPPFOH, BICHHEP, BIPHEP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, MOD-DIOP, CyDIOP, BCPM, MCCPM, NORPHOS, PYRPHOS (DEGUPHOS), BDPP (SKEWPHOS), Me-DuPhos, Et-DuPhos, iPr-DuPhos, Me-BPE, Et-BPE, iPr-BPE, o-Ph-HexaMeO-BIPHEP, RoPHOS, KetalPhos, BASPHOS, Me-PennPhos, BINAPHANE, BICP, DIOP, BDPMI, T-Phos, SK-Phos, EtTRAP, PrTRAP, BuTRAP, PhTRAP, Josiphos, PPF-tBu₂, Xyliphos, FerroPHOS, FERRIPHOS, TaniaPhos, f-KetalPhos, Et-FerroTANE, t-Bu-BISP, Ad-BisP, Cy-BisP, t-Bu-MiniPhos, Cy-MiniPhos, iPr-MiniPhos, TangPhos, BIPNOR, Binapine, BisP no simétrico, [2,2]PHANEPHOS, Ph-o-NAPHOS, spirOP, BINAPO, Ph-o-BINAPO, DIMOP, y otros descritos en Chi, Y, et al., Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions, Ed. Evans, P.A., Wiley, 2005, Capítulo 1. Ejemplos de catalizadores metálicos incluye, pero no se limitan a, [(S)-BINAPRuCl(benceno)]Cl, [(R,R)TsDACH Ru(p-cumeno)]Cl y [(R,R)Teth-TsDPEN RuCl] o (R,R)Me₂NSO₂DPEN con $[RhCp^*Cl_2]_2$. En otro ejemplo, el catalizador es un catalizador de hidrogenación heterogéneo, por ejemplo, paladio sobre carbono o paladio sobre óxido de aluminio. En un ejemplo, el catalizador es 5 % de Pd/C tipo A405038 o 5 % de Pd/Al₂O₃ tipo A302011 para producir el isómero cis. Otro catalizador adecuado puede identificarse por cribado, por ejemplo, basándose en la estereoselectividad deseada, velocidad de reacción y renovación. El agente reductor puede comprender cualquier fuente de hidrógeno o fuente de hidruro adecuada, tal como ácido fórmico o un agente reductor de boro o gas hidrógeno.

En algunos ejemplos, la fuente de hidrógeno se usa en combinación con un catalizador metálico que comprende magnesio, sodio, rutenio (II), rodio (III), iridio (III), níquel, platino, paladio o una combinación de los mismos.

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula I o una sal del mismo producido según el proceso que comprende reducir un compuesto de fórmula II, IIa, o IIb, o una sal del mismo.

Otra realización incluye un proceso que incluye hidrolizar un compuesto de fórmula III, o sal del mismo:

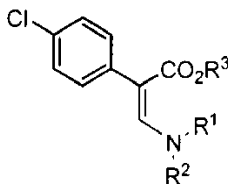


III

en la que:

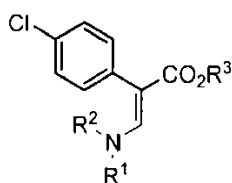
R^3 es alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido para formar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo.

En ciertas realizaciones, el proceso de hidrolizar un compuesto de fórmula III, o sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo comprende hidrolizar un compuesto de fórmula IIIa, o sal del mismo.



IIIa

En ciertas realizaciones, el proceso de hidrolizar un compuesto de fórmula III, o sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo comprende hidrolizar un compuesto de fórmula IIIb, o sal del mismo.

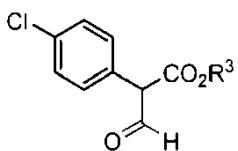


IIIb

En ciertas realizaciones, el proceso de hidrolizar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo comprende poner en contacto un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo, con base acuosa. La base acuosa incluye, por ejemplo, una mezcla de base y agua. La base usada para la hidrólisis incluye base de hidróxido. Ejemplos de base de hidróxido para la hidrólisis incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de amonio. La reacción de hidrólisis comprende opcionalmente además co-disolventes para facilitar la reacción, que incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano y MTBE, y alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol y alcohol *t*-butílico, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la reacción de hidrólisis se realiza en una mezcla de éter, alcohol y agua, por ejemplo, una mezcla de THF, metanol y agua (por ejemplo, una mezcla de cada uno en partes iguales en volumen).

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula II o una sal del mismo producido según el proceso que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula III, o sal del mismo.

Otra realización incluye un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV, o una sal o tautómero del mismo:



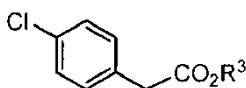
IV

con $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ es -NH (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$). En ciertas realizaciones, el compuesto $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ es NH_3 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ es una sal de NH_3 seleccionada de formiato, carbonato, hidróxido, acetato, bromuro, carbamato, sulfato, cloruro, fluoruro, nitrato, fosfato y tiosulfato. En ciertas realizaciones, el compuesto $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ es formiato de amonio. En ciertas realizaciones, el compuesto $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ es -NH (isopropilo).

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula III o una sal del mismo producido según el proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV, o una sal o tautómero del mismo con $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ o una sal del mismo.

Otra realización incluye un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula V o una sal del mismo:



V

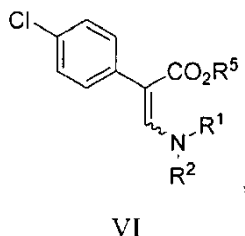
con HCO_2R^4 , en la que R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, en condiciones básicas, para formar un compuesto de fórmula IV, o una sal del mismo.

En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En ciertas realizaciones, R^4 es etilo.

En ciertas realizaciones, las condiciones básicas incluyen una base no nucleófila. En ciertas realizaciones, la base comprende hidróxido, alcóxido, bases de alquil-litio o bases de amida de litio. En ciertas realizaciones, la base comprende diisopropilamida de litio, *t*-butil-litio, *t*-butóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio, *t*-butóxido de amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de amonio. En ciertas realizaciones, la base comprende *t*-butóxido de potasio. En ciertas realizaciones, las condiciones básicas comprenden además un disolvente tal como un disolvente polar, seleccionado de alcoholes, éteres, amidas u otros disolventes adecuados o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, se usan disolventes de éter o alcohol, tales como dietil éter, MTBE, metanol, etanol o isopropanol. En un ejemplo, el disolvente es MTBE.

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula IV o sal del mismo producido según el proceso que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula V o una sal del mismo con HCO_2R^4 , en la que R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, en condiciones básicas.

5 Otra realización incluye un compuesto de fórmula VI:

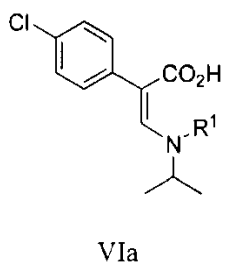


o sal del mismo, en la que:

10 R^1 es hidrógeno o *t*-butiloxicarbonilo; R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$; y R^5 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$.

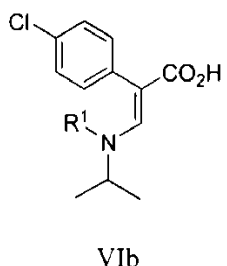
En ciertas realizaciones de fórmula VI, R^1 es hidrógeno; R^2 es isopropilo; y R^5 es hidrógeno o etilo.

15 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula VI incluye un compuesto de fórmula VIa:



o una sal del mismo en la que R^1 es hidrógeno o *t*-butiloxicarbonilo.

20 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula VI incluye un compuesto de fórmula VIb:



25 o una sal del mismo en la que R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amino.

En ciertas realizaciones, R^1 en la fórmula Va es *t*-butiloxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R^1 en la fórmula Va es hidrógeno.

30 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-III, R^1 es un grupo protector de amino.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-III, R^2 es un grupo protector de amino. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 son independientemente un grupo protector de amino. En ciertas realizaciones, R^2 es el grupo protector de amino Boc. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 son el grupo protector de amino Boc.

35 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-III y VI, R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$. En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno y R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$.

40 En ciertas realizaciones de las fórmulas I-III y VI, R^2 es isopropilo. En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno y R^2 es isopropilo. En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno y R^2 es grupo protector de amino. En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno y R^2 es el grupo protector de amino Boc.

En ciertas realizaciones de las fórmulas I-III y VI, R^1 es *terc*-butiloxycarbonilo y R^2 es isopropilo.

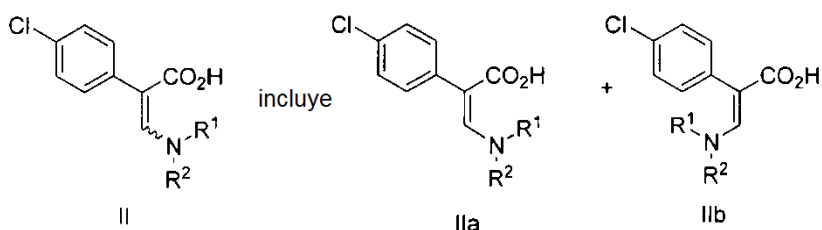
En ciertas realizaciones de las fórmulas I-III, R^1 y R^2 son *terc*-butiloxycarbonilo.

- 5 En ciertas realizaciones, el grupo protector de amino está seleccionado de acetilo, trifluoroacetilo, ftalimida, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, p-toluenosulfonilo, p-metoxibencilo, *terc*-butiloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo y carbobenciloxi.

10 Los compuestos detallados en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros (tales como enantiómeros o diaestereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros). Todos aquellos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique lo contrario. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos muy conocidos en la técnica.

15 Alternativamente, pueden separarse mezclas racémicas o enriquecidas en estereoisómeros de tales compuestos usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral, y similares.

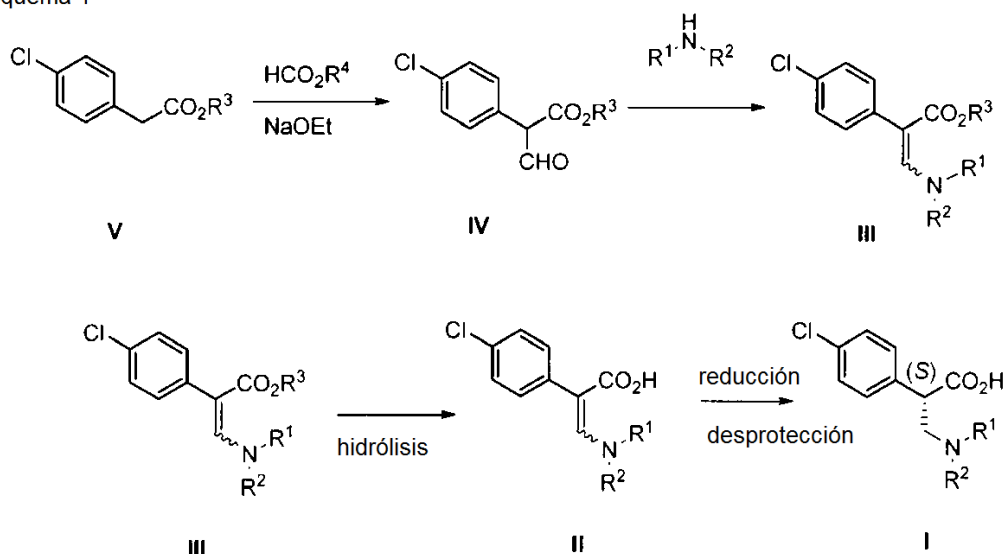
20 Los compuestos detallados en el presente documento pueden estar presentes como mezclas de isómeros de configuración o *cis/trans*. Por ejemplo, los compuestos de fórmulas II, III y VI comprenden mezclas de isómeros (*E*) y (*Z*), como se indica por la línea ondulada. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II incluyen mezclas de fórmula IIa (el isómero (*Z*)) y IIb (el isómero (*E*)), a menos que se describa de otro modo, como se muestra a continuación.



25 Para fines ilustrativos, el Esquema 1 muestra un método general de preparación de los compuestos de la presente invención, además de productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Aquellos expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos en el esquema y se tratan más adelante, pueden ser fácilmente sustituidos por otros

30 materiales de partida y reactivos para proporcionar varios derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden ser adicionalmente modificados en vista de la presente divulgación usando química convencional muy conocida para aquellos expertos en la materia.

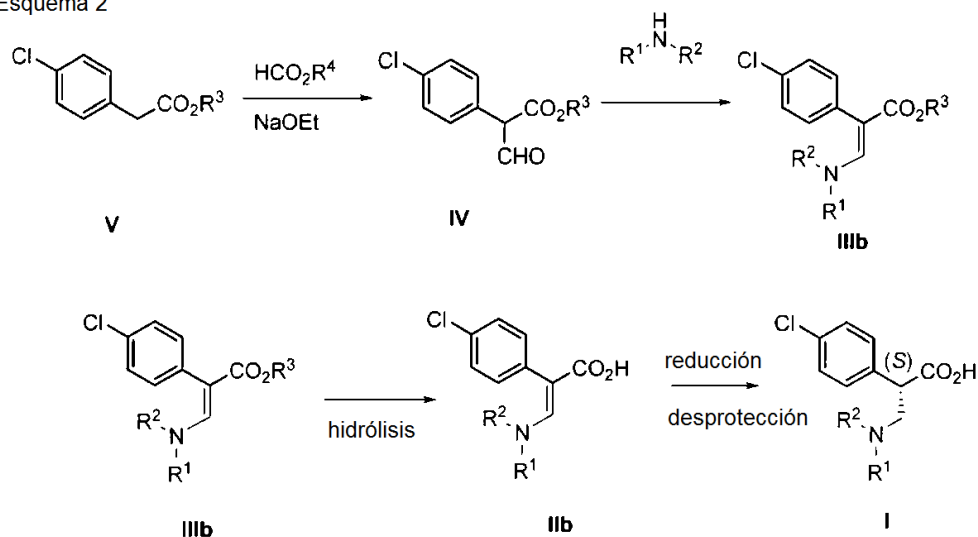
Esquema 1



35 El Esquema 1 muestra métodos generales de preparación de compuestos de fórmula I. Se condensa el compuesto V con un compuesto de $HC(O)OR^4$ para formar compuestos de fórmula IV. La condensación adicional de compuestos IV con una amina HNR^1R^2 forma los compuestos de fórmula III. Cuando R^1 es hidrógeno en los compuestos de fórmula III, puede hacerse protección adicional de la amina para formar compuestos protegidos de

fórmula III (por ejemplo, donde R^1 o R^2 son independientemente un grupo protector de amino, tal como Boc), seguido de hidrólisis del éster para formar compuestos de fórmula II. La reducción asimétrica de los compuestos de fórmula II da los compuestos de fórmula I. La desprotección adicional opcional del compuesto de fórmula I, cuando R^1 y/o R^2 es un grupo protector de amino, por ejemplo, un grupo Boc, conduce a compuestos de fórmula I, en la que R^1 y/o R^2 son hidrógeno.

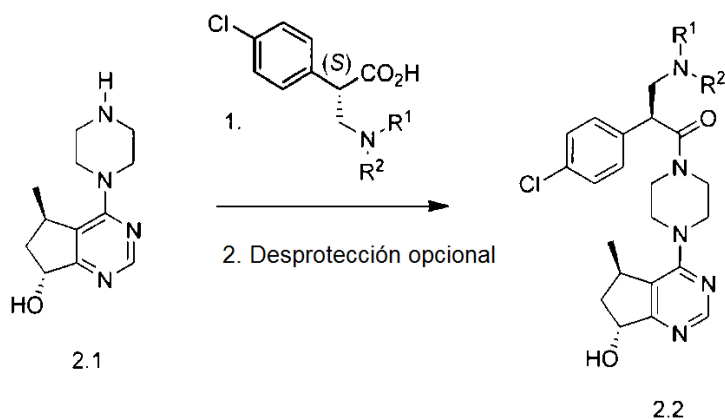
Esquema 2



El Esquema 2 muestra métodos generales alternativos de preparación de compuestos de fórmula I, en los que se usan el isómero (E) de los compuestos IIIb y IIb.

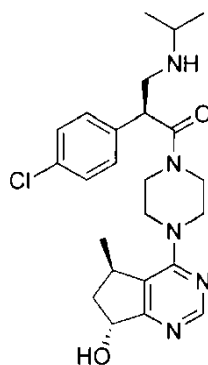
Otro aspecto proporciona el uso de compuestos de fórmula I como productos intermedios para preparar compuestos farmacéuticamente activos, tales como los inhibidores de AKT descritos en la patente de EE.UU. N.º 8.063.050, concedida el 22 de noviembre de 2011 a Mitchell et al. Por ejemplo, como se muestra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

Esquema 2



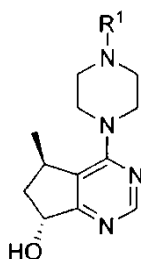
El Esquema 2 ilustra un método de preparación de un compuesto de fórmula 2.2. Los compuestos de fórmula 2.1, preparados como se describe en la patente de EE.UU. N.º 8.063.050, pueden ser acilados con un compuesto de fórmula I, por ejemplo donde R^1 es isopropilo y R^2 es Boc, dando una amida, que después de la funcionalización opcional, tal como desprotegiendo el grupo Boc, por ejemplo, da los compuestos de fórmula 2.2, tal como (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona donde R^1 es isopropilo y R^2 es hidrógeno.

También se describe un proceso de producción de un compuesto de fórmula 2.2, o sal del mismo,



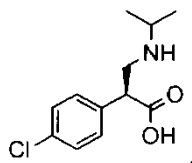
2.2

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2.1, o sal del mismo,



2.1

con un compuesto de fórmula Ia



Ia

o sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula 2.2.

También se describe el compuesto de fórmula 2.2 o sal del mismo producido según el proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2.1, o sal del mismo, con un compuesto de fórmula Ia, o sal del mismo.

También son posibles composiciones que comprenden un compuesto como se detalló en el presente documento, o sal del mismo. En un aspecto, se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula VI, o una sal del mismo. En una variación particular, la composición comprende una sal de un compuesto de fórmula VIa. En una variación particular, la composición comprende una sal de un compuesto de fórmula VIb.

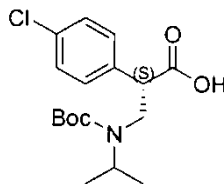
Ejemplos

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

Las abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes:

- AcOH: Ácido acético
- Ac.: acuosa
- DIPA: diisopropilamina
- DIPEA: diisopropiletilamina
- MTBE: metil t-butil éter
- MsDPEN: N-metanosulfonil-1,2-difeniletildiamina
- TsDACH: N-(p-toluenosulfonil)-1,2-diaminociclohexano
- Dppp: 1,3-Bis(difenilfosfino)propano
- PhME: tolueno

DBU: 1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno

Ejemplo 1**ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico**

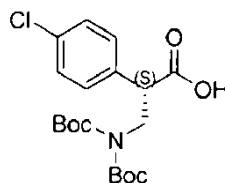
3-((*tert*-butoxicarbonil)(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)acrilato de (*E*)-etilo. A una solución de formiato de etilo (123,9 l, 1538,9 moles) en MTBE (189 l) se añadió 4-clorofenilacetato de etilo (120 kg, 604,1 moles). La mezcla se agitó a 15-30 °C durante 30 min y luego se añadió una mezcla de *t*-BuOK (136,8 kg, 1219,1 moles) en MTBE (1215,8 l) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó entre 0-10 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de ácido clorhídrico (35 %, 99,8 l en 560 l de H₂O) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 30 min entre 0-10 °C hasta que se observó un pH final = 2. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución al 25 % de NaCl (496 l). La mezcla se enfrió a -5 °C y entonces se añadieron lentamente isopropilamina (107,2 l, 1251,9 moles) y AcOH (70,5 l, 1233,3 moles) manteniendo la temperatura <10 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a 0-10 °C y entonces la fase orgánica se lavó con H₂O (760 l), 15 % de Na₂CO₃ acuoso (424 l) y luego 25 % de NaCl acuoso (650 l). Se separó la fase acuosa y se añadieron DMF (443 l) y DMAP (14,4 kg, 117,9 moles) a la solución orgánica. La mezcla se calentó entonces a 60-65 °C seguido de la adición lenta de (Boc)₂O (951,6 l, 4142 moles), DMF (228,6 l) y trietilamina (263,0 l, 1821,8 moles) durante 24 h. Después de agitar ~6 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron MTBE (1434 l), agua (1010 l) y 10 % de ácido cítrico acuoso (938 l). Se separó la fase acuosa y la mezcla se lavó con 25 % de NaCl acuoso (984 l). Entonces se concentró la fase orgánica mediante destilación a un volumen de trabajo mínimo (~240 l) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 50 °C. Entonces se agitó la fase orgánica durante 5 h a 0-5 °C y se filtró. La torta de filtración se lavó con heptano (20,6 l) y se secó proporcionando 3-((*tert*-butoxicarbonil)(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)acrilato de (*E*)-etilo (148,55 kg, 63 % de rendimiento durante tres etapas) como un sólido blanco.

ácido (*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)acrílico. Se añadió 3-((*tert*-butoxicarbonil)(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)acrilato de (*E*)-etilo (133,5 kg, 362,9 moles) a una mezcla de H₂O (252 l), NaOH (58,25 kg, 1456 moles) y EtOH (383,5 l) agitada a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 40-45 °C durante 2,5 h hasta que se formó una solución clara. La mezcla se concentró a un volumen de trabajo mínimo manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. Entonces la mezcla se enfrió a 10-25 °C y se añadió una solución de HCl (842 l de HCl 2 N y 11 l de 35 % de HCl) hasta que se obtuvo un pH final = 2~4. Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con 25 % de NaCl acuoso (810 l). Se añadió *n*-heptano mientras que se destilaba para formar una suspensión. El producto se recogió y se lavó con *n*-heptano y se secó a 40-45 °C durante ~10 h para proporcionar 110,7 kg (90,5 % de rendimiento) de ácido (*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)acrílico que tenía 99,9 % de pureza de A por HPLC. Se confirmó la configuración *E* usando análisis de rayos X del monocristal (véase la Figura 1).

ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico. A un reactor minuciosamente limpiado se cargó ácido (*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)acrílico (33 kg, 84,7 moles), EtOH (164,6 l), se añadieron LiBF₄ (0,462 kg, 4,9 moles) y [(S)-BINAPRuCl(benceno)]Cl (0,043 kg, 0,049 moles). La mezcla se desgasificó y luego se agitó durante 24-26 h bajo hidrógeno (3,0-3,5 MPa) hasta que IPC por HPLC mostró que no quedó material de partida.

Se concentró una solución del compuesto ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (ensayo de ~20 % en solución de EtOH 138,7 kg en 680 kg de EtOH) a 139-277 l por debajo de 50 °C a la que se añadió EtOAc (999 l). La mezcla se lavó con 25 % de NaCl acuoso (700 l x 3) y luego la fase orgánica concentró a 555-694 l por debajo de 50 °C. A la solución se añadió tior de sílice (8,30 kg) y la mezcla se agitó durante 14 h a 45-50 °C. Después de enfriarse a 10-30 °C, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (40 l). El filtrado se concentró a 139 l por debajo de 50 °C y se añadió *n*-heptano (485 l x 2) en porciones con destilación continua para formar una suspensión. La suspensión se agitó durante 1,5 h a 45-50 °C y se agitó durante 12-16 h a -5 a 5 °C. El producto se recogió por filtración y se lavó con *n*-heptano (229 l x 4). La torta de filtración se secó durante 10 h a 40-45 °C proporcionando el compuesto ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (126,29 kg, 91 % de rendimiento y >99 % de ee) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,33 (s, 4H), 3,7-3,73 (3H), 3,44 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,07-1,09 (d, 3H), 0,96-0,98 (d, 3H).

Ejemplo 2

5 **ácido (S)-3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico**

2-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo. A un matraz redondo secado en estufa purgado con nitrógeno que contenía una solución de 2-(4-clorofenil)acetato de 4-etilo (100 g, 0,51 moles, 1,0 equiv) en MTBE (1,0 l, 10 vol), se añadió *t*-BuOK (113,0 g, 1,0 mol, 2,0 equiv) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y entonces se añadió gota a gota formiato de etilo (101,7 ml, 1,3 moles, 2,5 equiv). La reacción se monitorizó por HPLC (IPC por CL-EM (*m/z*): [M]⁺ muestra 226,9). La mezcla de reacción se agitó a 0-10 °C durante 3 h, luego se extinguió en HCl acuoso 2 N frío. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 x 300 ml). La concentración de la fase orgánica a presión reducida proporcionó el producto en bruto (91 g, 81 % de rendimiento) como una mezcla sin asignar de los isómeros (mezcla ~1:1 de 2-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo / 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiacrilato de etilo) y aceite marrón. La mezcla de producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

3-amino-2-(4-clorofenil)acrilato de etilo. Se calentó una mezcla ~1:1 de 2-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo / 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiacrilato de etilo (50,0 g, 0,22 moles, 1,0 equiv) y formiato de amonio (69,6 g, 1,10 moles, 5,0 equiv) en EtOH (500 ml, 10 vol) a 65 °C durante 8 h. La reacción se monitorizó por HPLC (IPC por CL-EM (*m/z*): [M]⁺ muestra 225,9). La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida a un volumen de trabajo mínimo. La mezcla se repartió entre agua fría (200 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron dando el producto en bruto 3-amino-2-(4-clorofenil)acrilato de etilo (42 g, 85 % de rendimiento) como una mezcla sin asignar de los isómeros *E/Z* (~1:1) y aceite marrón. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

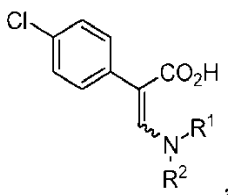
3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acrilato (E)-etilo. A la solución de 3-amino-2-(4-clorofenil)acrilato de etilo (63,7 g, 0,28 moles, 1,0 equiv) en DMF (382 ml, 6 vol) se cargó trietilamina (85,0 g, 0,84 moles, 3,0 equiv) y DMAP (6,8 g, 0,056 moles, 0,2 equiv). Se añadió gota a gota una solución de Boc₂O (305,6 g, 1,4 moles, 5,0 equiv) y DMF (255 ml, 4 vol) al matraz a 65 °C durante 1 h, y la mezcla de reacción resultante se mantuvo a 65 °C durante ~8 h. La mezcla de reacción se inactivó entonces mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado (130 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (260 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto en bruto 3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acrilato de (E)-etilo como un aceite marrón. La purificación por cromatografía (1:20, EtOAc/éter de petróleo) dio el producto puro (63,7 g, 53 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,18 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 4,24 (dd, *J*=7,2Hz y *J*=14,2Hz, 2H), 1,34 (s, 18H), 1,28 (t, *J*=6,8Hz, 3H); EM-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ 448,0.

ácido 3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acrílico. Se agitó 3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acrilato de (E)-etilo (73,4 g, 0,172 moles, 1,0 equiv) con NaOH (8,96 g, 0,224 moles, 1,3 equiv) en THF/MeOH/H₂O (1:1:1 en volumen, 734 ml, 10 vol) durante 10 h, y entonces se añadió HCl 2 N acuoso al matraz hasta pH = 7 para extinguir la reacción. El disolvente orgánico se eliminó por destilación a vacío, y el producto se recogió por filtración. Después de la trituración en éter de petróleo (146 ml, 2 vol), se obtuvo ácido 3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acrílico (48,0 g, 70 % de rendimiento) como un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ: 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,17 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 1,31 (s, 18H); EM-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ 420,0.

ácido (S)-3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico. A la suspensión de LiBF₄ (4,67 g, 0,05 moles, 1,0 equiv) y ácido 3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)acrílico **5** (20 g, 0,05 moles, 1 equiv) en etanol (400 ml, 20 vol), se añadió el catalizador [(S)-BINAP-RuCl(benceno)]Cl (0,44 g, 0,0005 moles, 0,01 equiv) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de desgasificar a vacío y purgar con hidrógeno tres veces, la mezcla de reacción se agitó a 55 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 24 h y se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador metálico. El filtrado se concentró a sequedad a presión reducida proporcionando el producto puro ácido (S)-3-((bis-*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (20,1 g, >99 % de rendimiento y 95,9 % de ee) como un sólido pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (s, 4H), 3,75-3,73 (m, 3H), 1,41 (s, 18H); EM-ESI (*m/z*): [M+Na]⁺ 422,0.

REIVINDICACIONES

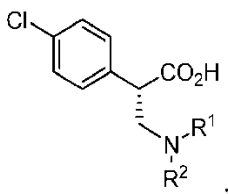
1. Un proceso que comprende reducir un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo:



II

en la que:

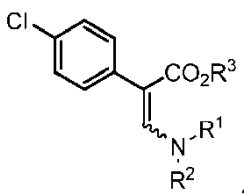
R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} o un grupo protector de amino, para formar un compuesto de fórmula I:



I

o una sal del mismo.

2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además hidrolizar un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo:

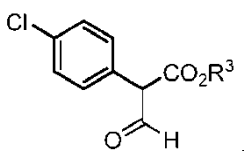


III

en la que:

R^3 es alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, para formar el compuesto de fórmula II o una sal del mismo.

3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV, o una sal o un tautómero del mismo:

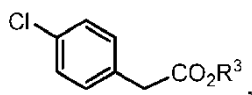


IV

con NHR^1R^2 o una sal del mismo, para formar el compuesto de fórmula III, o una sal del mismo.

4. El proceso de la reivindicación 3, en el que dicho compuesto NHR^1R^2 es NH_2 (isopropilo).

5. El proceso de la reivindicación 3 que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula V o una sal del mismo:



V

con HCO_2R^4 , en la que R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, o una sal del mismo, en condiciones básicas, para formar el compuesto de fórmula IV, o una sal del mismo.

6. El proceso de la reivindicación 5, en el que dichas condiciones básicas comprenden una base seleccionada de bases hidróxido o alcóxido.

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^1 es un grupo protector de amino.

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho grupo protector de amino está seleccionado de acetilo, trifluoroacetilo, ftalimida, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, p-toluenosulfonilo, p-metoxibencilo, *tert*-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo y carbobenciloxi.

9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^1 es *tert*-butiloxicarbonilo y R^2 es isopropilo.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que dicha reducción comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo, con un catalizador metálico y gas hidrógeno.

11. El proceso de la reivindicación 10, en el que dicho catalizador metálico es un catalizador de rutenio, rodio o paladio.

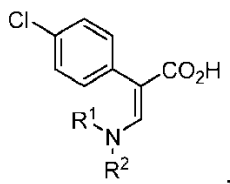
12. El proceso de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que dicho catalizador metálico es [(S)-BINAPRuCl(benceno)]Cl.

13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R^2 es un grupo protector de amino.

14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R^2 es isopropilo.

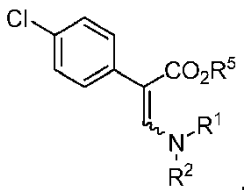
16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que dicha reducción comprende reducir un compuesto de fórmula IIb, o una sal del mismo:



IIb

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

17. Un compuesto de fórmula VI:



VI

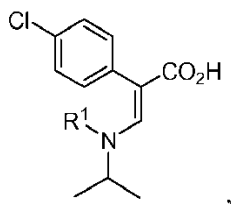
o una sal del mismo, en la que:

R^1 es hidrógeno o *t*-butiloxicarbonilo;
 R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$; y

R^5 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_{12} .

18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R^1 es hidrógeno, R^2 es isopropilo y R^5 es hidrógeno o etilo.

5 19. El compuesto de la reivindicación 17, que tiene la fórmula VIb:



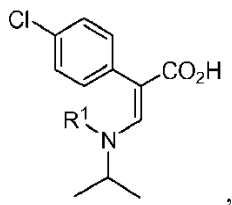
VIb

o una sal del mismo, en la que R^1 es hidrógeno o t-butiloxicarbonilo.

10

20. El compuesto de la reivindicación 17 o la reivindicación 19, en el que R^1 es t-butiloxicarbonilo.

21. Un compuesto de fórmula VIb:



VIb

15

o una sal del mismo, en la que R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amino.

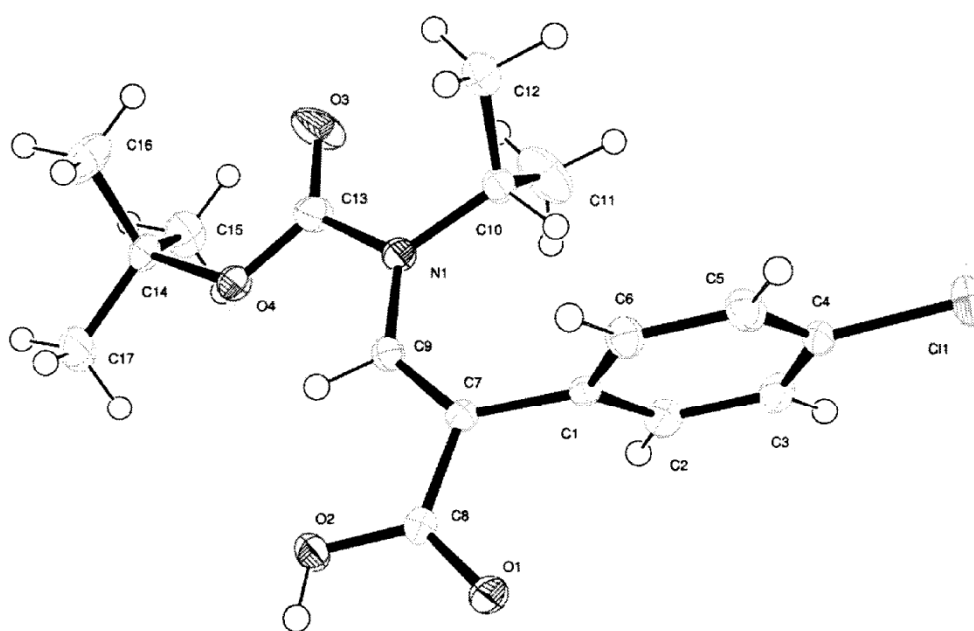


FIG. 1