

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 378**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07C 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/US2014/024224**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14165044**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14715501 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2970263**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de un agente inductor de la apoptosis**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361780621 P
04.03.2014 US 201461947850 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2018

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

BARKALOW, JUFANG;
CALIFANO, JEAN-CHRISTOPHE;
CHAN, VINCENT S.;
CHRISTENSEN, ALAN C.;
GRIEME, TIMOTHY A.;
KU, YI-YIN;
MULHERN, MATHEW M. y
PU, YU-MING M.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 683 378 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

Procedimientos para la preparación de un agente inductor de la apoptosis

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/780.621, presentada el 13 de marzo de 2013 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/947.850, presentada el 4 de marzo de 2014.

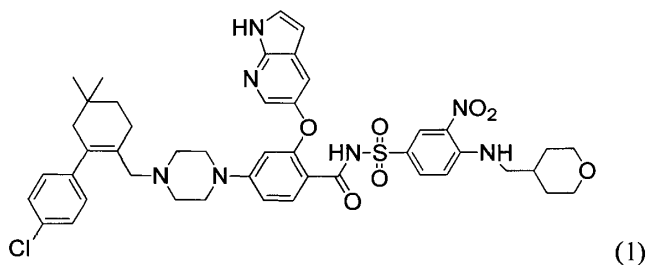
Campo

Se proporcionan en la presente procedimientos para la preparación de un agente inductor de la apoptosis y productos intermedios químicos del mismo. También se proporcionan en la presente nuevos productos intermedios químicos relacionados con los procedimientos proporcionados en la presente.

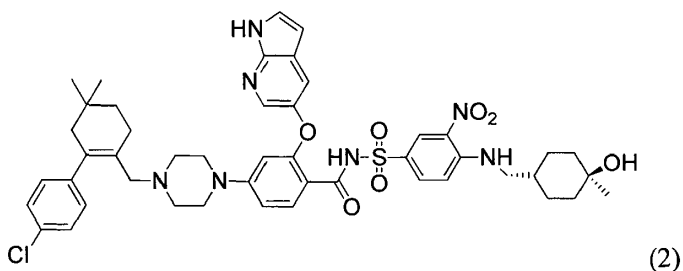
10 Antecedentes

La 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperacina-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida (posteriormente en la presente, "Compuesto 1") y la 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperacina-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1R,4R)-[4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida (posteriormente en la presente, "Compuesto 2") son cada una inhibidores de Bcl-2 potentes y selectivos que tienen, entre otras cosas, actividad antitumoral como agentes inductores de la apoptosis.

El Compuesto 1 tiene la fórmula:



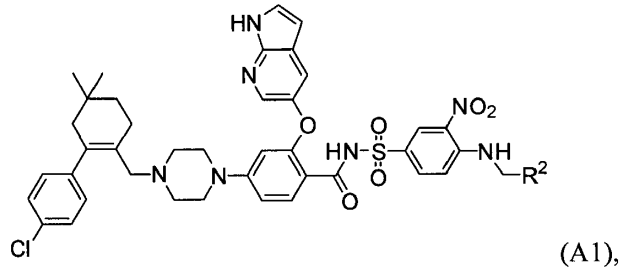
El Compuesto 2 tiene la fórmula:



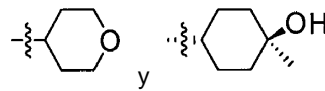
Actualmente, el Compuesto 1 es el objeto de estudios clínicos en marca para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. La Publicación de Patente de EE. UU. N° 2010/0305122 describe el Compuesto 1, el Compuesto 2 y otros compuestos que exhiben una potente unión a una proteína de la familia Bcl-2 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El documento WO2011/150016 divulga compuestos que inhiben la actividad de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, composiciones que contienen los compuestos y métodos para tratar enfermedades durante las que se expresa proteína Bcl-2 antiapoptótica. El documento WO2012/071336 divulga sales y formas cristalinas de 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperacina-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida que son ingredientes farmacéuticos activos adecuados útiles en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión de una o más proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas, por ejemplo cáncer. Las Publicaciones de Patente de EE. UU. N° 2012/0108590 y 2012/0277210 describen composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, inmunitarias o autoinmunitarias que comprenden estos compuestos. La Publicación de Patente de EE. UU. N° 2012/0129853 describe métodos para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica o síndrome de Sjogren que comprenden estos compuestos. La Publicación de Patente de EE. UU. N° 2012/0157470 describe sales farmacéuticamente aceptables y formas cristalinas del Compuesto 1.

Sumario

Se proporcionan en la presente procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula A1:

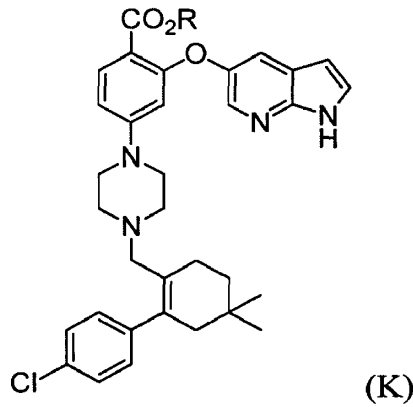


5 en la que R² se selecciona de



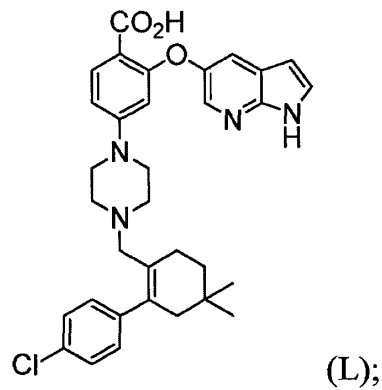
10 que comprende:

(a) combinar un compuesto de fórmula (K):



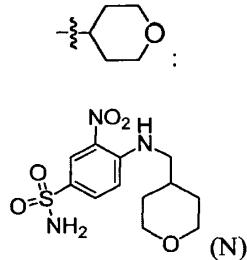
en la que R es alquilo C₁ a C₁₂,

15 con una sal de terc-butóxido, un disolvente orgánico aprótico y agua para proporcionar un compuesto de fórmula (L):

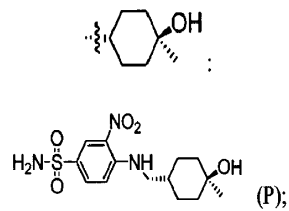


y

(b") combinar el compuesto de fórmula (L) con hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 4-dimetilaminopiridina, un disolvente orgánico y bien un compuesto de fórmula (N), para proporcionar un compuesto de fórmula (A1) en la que R² es



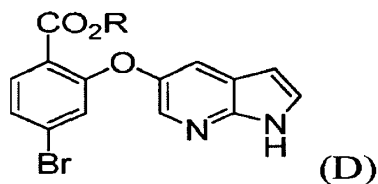
o bien un compuesto de fórmula (P), para proporcionar un compuesto de fórmula (A1) en la que R² es



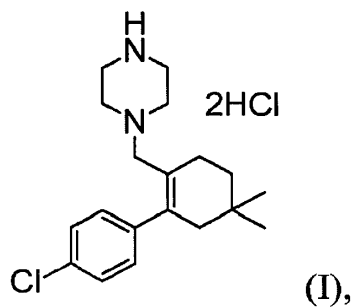
proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A1);

10 en donde el compuesto de fórmula (K) se prepara al:

(d) combinar un compuesto de fórmula (D):



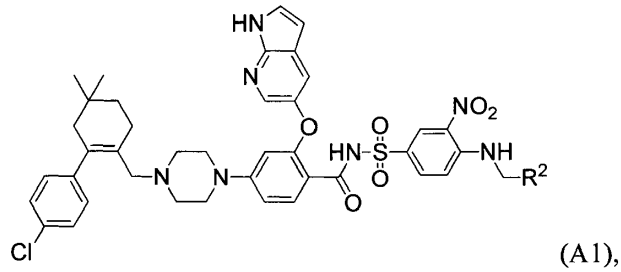
con un compuesto de fórmula (I):



15 una fuente de paladio, una sal de terc-butóxido y un ligando de fosfina en un disolvente orgánico aprótico para proporcionar el compuesto de fórmula (K).

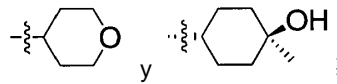
Descripción detallada

Se proporciona en la presente un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula A1:



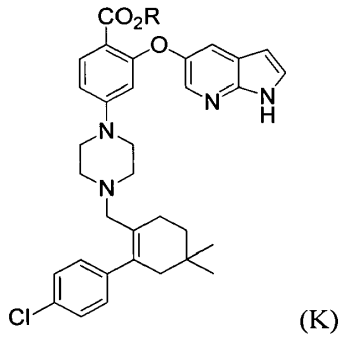
en la que R² se selecciona de

5



que comprende:

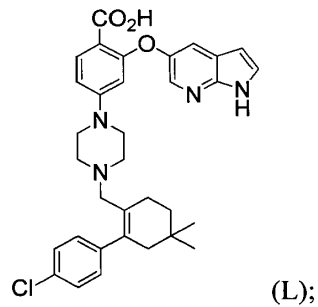
(a) combinar un compuesto de fórmula (K):



en la que R es alquilo C₁ a C₁₂,

10

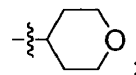
con una sal de terc-butóxido, un disolvente orgánico aprótico y agua para proporcionar un compuesto de fórmula (L):

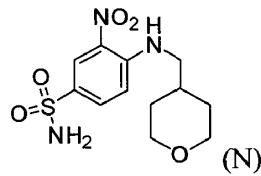


y

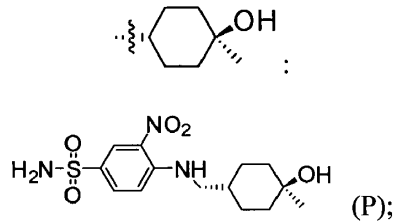
15

(b'') combinar el compuesto de fórmula (L) con hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), un disolvente orgánico y bien un compuesto de fórmula (N), para proporcionar un compuesto de fórmula (A1) en la que R² es





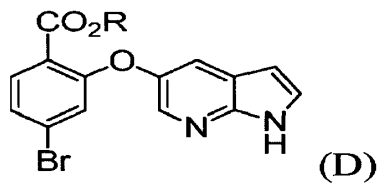
o bien un compuesto de fórmula (P), para proporcionar un compuesto de fórmula (A1) en la que R² es



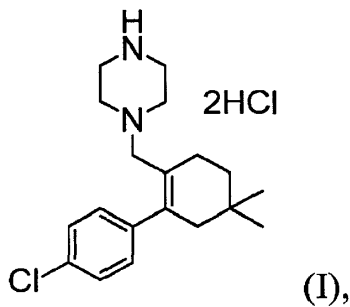
5 proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A1);

en donde el compuesto de fórmula (K) se prepara al:

(d) combinar un compuesto de fórmula (D):



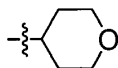
con un compuesto de fórmula (I):



10

una fuente de paladio, una sal de terc-butóxido y un ligando de fosfina en un disolvente orgánico aprótico para proporcionar el compuesto de fórmula (K).

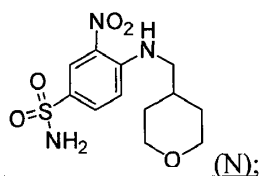
En una realización, R² es



15

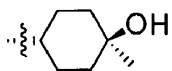
y la etapa (b") comprende:

(b") combinar el compuesto de fórmula (L) con hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 4-dimetilaminopiridina, un disolvente orgánico y el compuesto de fórmula (N):



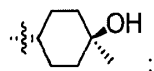
para proporcionar un compuesto de fórmula (A1).

En otra realización, R² es



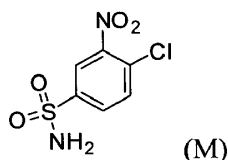
5 En algunas realizaciones, R es alquilo C₁ a C₆. En algunas realizaciones, R es alquilo C₁ a C₄. En algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo y neo-butilo. En algunas realizaciones, R es terc-butilo.

10 En una realización, del procedimiento proporcionado en la presente, R² es



y el procedimiento comprende además:

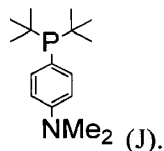
(c") combinar un compuesto de fórmula (M):



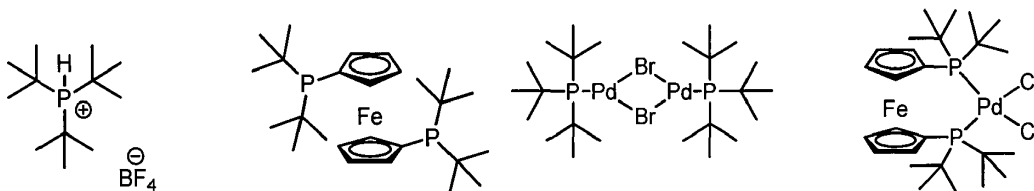
15 con una base de amina terciaria, un disolvente orgánico y (1R,4R)-4-(aminometil)-1-metilciclohexanol o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto de fórmula (P).

En una realización, la sal de (1R,4R)-4-(aminometil)-1-metilciclohexanol de la etapa (c") es la sal p-toluenosulfónica.

20 En algunas realizaciones, el ligando de fosfina es un compuesto de fórmula (J):

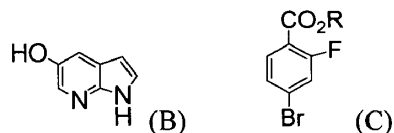


En otras realizaciones, el ligando de fosfina se selecciona de:



25 En otra realización, el procedimiento proporcionado en la presente comprende además:

(e) combinar un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (C):

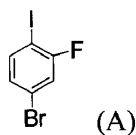


en la que R es alquilo C₁ a C₁₂,

y una sal de terc-butóxido en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (D).

5 En otra realización, el procedimiento proporcionado en la presente comprende además:

(f) combinar un compuesto de fórmula (A):



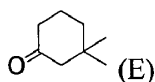
con R¹MgX en un disolvente orgánico aprótico;

en donde R¹ es alquilo C₁ a C₆; y X es Cl, Br o I; y

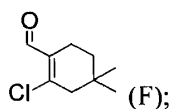
10 (g) combinar un cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ o un dicarbonato de di-(alquilo C₁ a C₁₂) con el producto de la etapa (f), para proporcionar el compuesto de fórmula (C).

En otra realización, el procedimiento proporcionado en la presente comprende además:

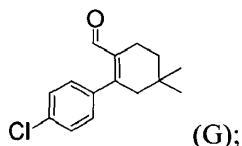
(h) combinar un compuesto de fórmula (E):



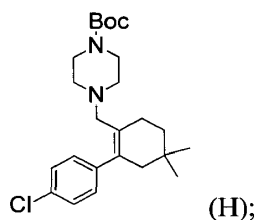
15 con DMF y POCl₃ para proporcionar un compuesto de fórmula (F):



(i) combinar el compuesto de fórmula (F) con una fuente de paladio y 4-clorofenilborónico en un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula (G):



20 (j) combinar el compuesto de fórmula (G) con BOC-piperacina y triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula (H):



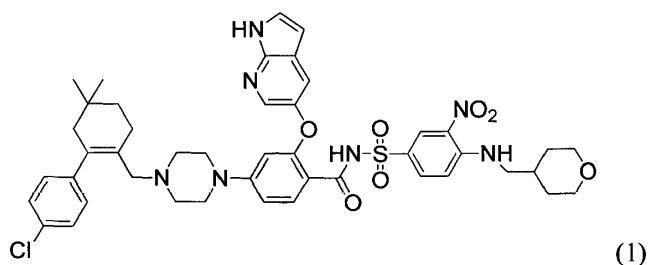
y

(k) combinar el compuesto de fórmula (H) con ácido clorhídrico para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

5 En una realización, el procedimiento comprende la etapa (a), la etapa (b''), la etapa (c'') y la etapa (d). En una realización, el procedimiento comprende la etapa (a), la etapa (b''), la etapa (c''), la etapa (d) y la etapa (e). En una realización, el procedimiento comprende la etapa (a), la etapa (b''), la etapa (c''), la etapa (d), la etapa (e), la etapa (f) y la etapa (g). En otra realización, el procedimiento comprende la etapa (a), la etapa (b''), la etapa (c''), la etapa (d), la etapa (e), la etapa (f), la etapa (g), la etapa (h), la etapa (i), la etapa (j) y la etapa (k).

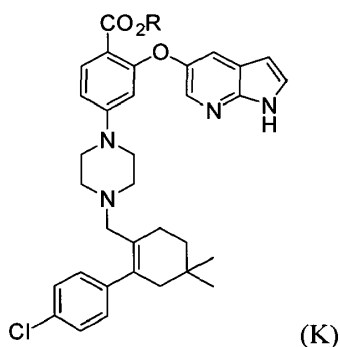
10 En una realización, que se refleja en la reivindicación 1, el procedimiento comprende las etapas (a), (b'') y (d). En otra realización, el procedimiento comprende las etapas (a), (b''), (d) y (e). En otra realización, el procedimiento comprende las etapas (a), (b''), (d), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento comprende las etapas (a), (b''), (c''), (d), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento comprende las etapas (a), (b''), (d), (f), (g), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento comprende las etapas (a), (b''), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) y (k).

También se proporciona en la presente un procedimiento para la preparación del Compuesto 1, que es una realización del Compuesto (A1) que se describe anteriormente, de la fórmula:



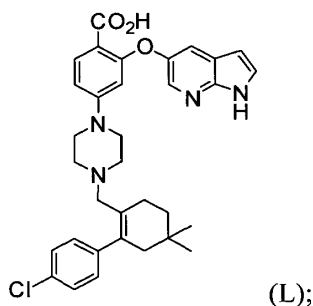
20 que comprende:

(a) combinar un compuesto de fórmula (K):

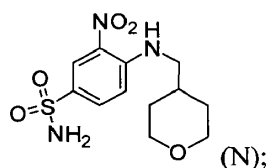


en la que R es alquilo C₁ a C₁₂,

25 con una sal de terc-butóxido, un disolvente orgánico aprótico y agua para proporcionar un compuesto de fórmula (L):



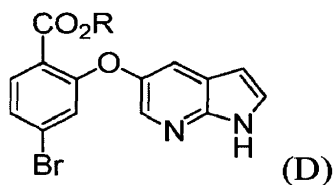
(b) combinar el compuesto de fórmula (L) con un compuesto de fórmula (N):



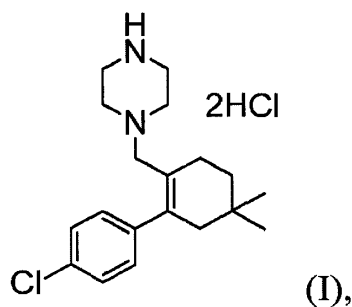
e

- 5 hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (1), en la que el compuesto de fórmula (K) se prepara al:

(d) combinar un compuesto de fórmula (D):



- 10 con un compuesto de fórmula (I):

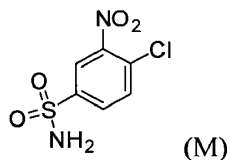


una fuente de paladio, una sal de terc-butoxido y un ligando de fosfina en un disolvente orgánico aprótico para proporcionar el compuesto de fórmula (K).

- 15 En algunas realizaciones, R es alquilo C₁ a C₆. En algunas realizaciones, R es alquilo C₁ a C₄. En algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, iso-butilo y neo-butilo. En algunas realizaciones, R es terc-butilo.

En una realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende además:

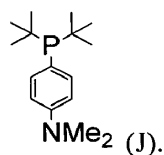
(c) combinar un compuesto de fórmula (M):



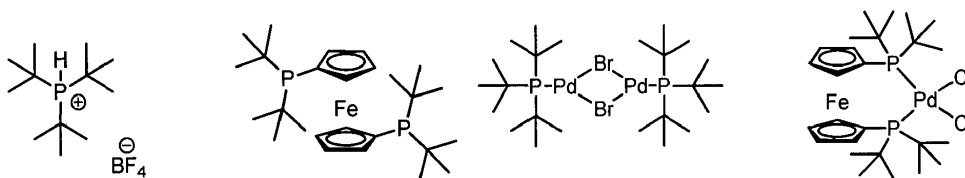
5

con (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina o una sal de la misma, una base de amina terciaria y un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (N).

En algunas realizaciones, el ligando de fosfina es un compuesto de fórmula (J):



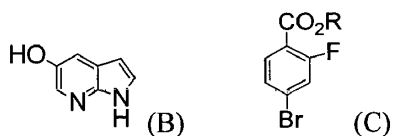
En otras realizaciones, el ligando de fosfina se selecciona de:



10

En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende además:

(e) combinar un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (C):

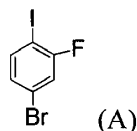


en la que R es alquilo C₁ a C₁₂,

15 and a sal de terc-butóxido en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (D).

En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende además:

(f) combinar un compuesto de fórmula (A):



20

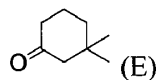
con R¹MgX en un disolvente orgánico aprótico;

en donde R¹ es alquilo C₁ a C₆; y X es Cl, Br o I; y

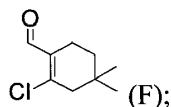
(g) combinar un cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ o un dicarbonato de di-(alquilo C₁ a C₁₂) con el producto de la etapa (f), para proporcionar el compuesto de fórmula (C).

En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende además:

(h) combinar un compuesto de fórmula (E):

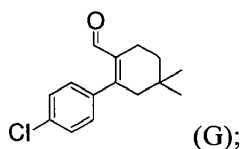


con DMF y POCl₃ para proporcionar un compuesto de fórmula (F):



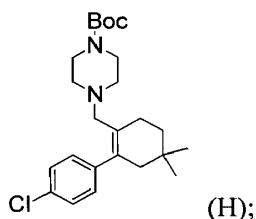
5

(i) combinar el compuesto de fórmula (F) con una fuente de paladio y ácido 4-clorofenilborónico en un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula (G):



10

(j) combinar el compuesto de fórmula (G) con BOC-piperacina y triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula (H):



y

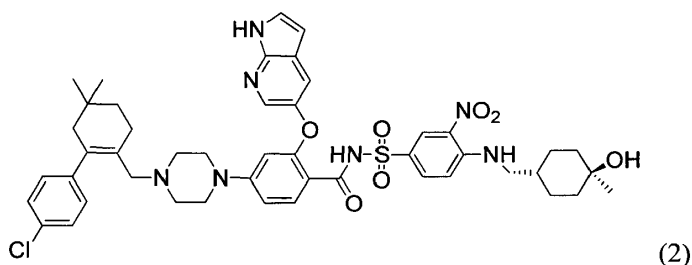
(k) combinar el compuesto de fórmula (H) con ácido clorhídrico para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

15 En una realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a) a (d). En una realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a) a (e). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a) a (g). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a) a (k).

20 En una realización, que se refleja en la reivindicación 1, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a), (b) y (d). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a), (b), (d) y (e). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a), (b), (d), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a), (b), (c), (d), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a), (b), (d), (f), (g), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 comprende las etapas (a), (b), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) y (k).

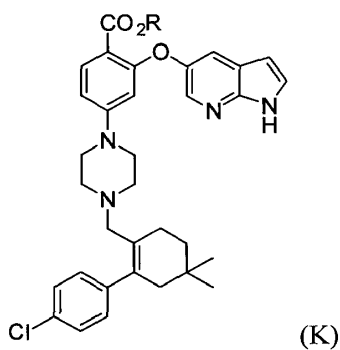
25

También se proporciona en la presente un procedimiento para la preparación del Compuesto 2, que es otra realización del Compuesto (A1) que se describe anteriormente, de la fórmula:



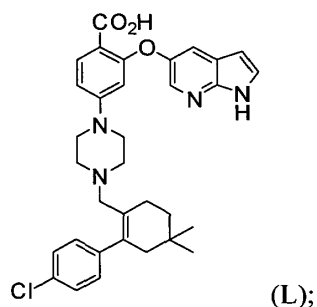
que comprende:

(a) combinar un compuesto de fórmula (K):

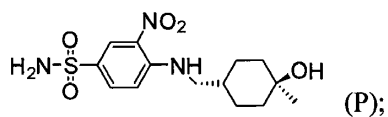


5 en la que R es alquilo C₁ a C₁₂,

con una sal de terc-butóxido, un disolvente orgánico aprótico y agua para proporcionar un compuesto de fórmula (L):



(b') combinar el compuesto de fórmula (L) con un compuesto de fórmula (P):

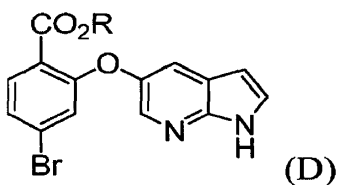


10

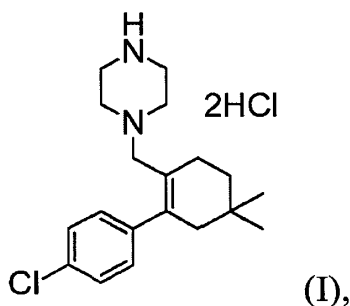
e

hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (2), en donde el compuesto de fórmula (K) se prepara al:

15 (d) combinar un compuesto de fórmula (D):



con un compuesto de fórmula (I):

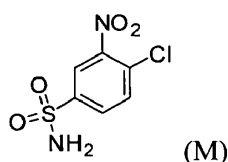


5 una fuente de paladio, una sal de terc-butóxido y un ligando de fosfina en un disolvente orgánico aprótico para proporcionar el compuesto de fórmula (K).

En algunas realizaciones, R es alquilo C₁ a C₆. En algunas realizaciones, R es alquilo C₁ a C₄. En algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo y neo-butilo. En algunas realizaciones, R es terc-butilo.

10 En una realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende además:

(c') combinar un compuesto de fórmula (M):



con (1R,4R)-4-(aminometil)-1-metilciclohexanol o una sal de mismo, una base de amina terciaria y un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (P).

15 En una realización, la sal de (1R,4R)-4-(aminometil)-1-metilciclohexanol de la etapa (c') es la sal de ácido p-toluenosulfónico.

20 En algunas realizaciones, el método para la preparación del Compuesto 2 comprende además la etapa (e) que se describe anteriormente para la preparación del Compuesto 1.

En algunas realizaciones, el método para la preparación del Compuesto 2 comprende además la etapa (f) y la etapa (g) que se describen anteriormente para la preparación del Compuesto 1.

25 En algunas realizaciones, el método para la preparación del Compuesto 2 comprende además la etapa (h), la etapa (i), la etapa (j) y la etapa (k) que se describen anteriormente para la preparación del Compuesto 1.

30 En una realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende la etapa (a), la etapa (b'), la etapa (c') y la etapa (d). En una realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende la etapa (a), la etapa (b'), la etapa (c'), la etapa (d) y la etapa (e). En una realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende la etapa (a), la etapa (b'), la etapa (c'), la etapa (d), la etapa (e), la etapa (f) y la etapa (g). En otra realización el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende la etapa (a), la

etapa (b'), la etapa (c'), la etapa (d), la etapa (e), la etapa (f), la etapa (g), la etapa (h), la etapa (i), la etapa (j) y la etapa (k).

5 En una realización, que se refleja en la reivindicación 1, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende las etapas (a), (b') y (d). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende las etapas (a), (b'), (d) y (e). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende las etapas (a), (b'), (d), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende las etapas (a), (b'), (c'), (d), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende las etapas (a), (b'), (d), (f), (g), (h), (i), (j) y (k). En otra realización, el procedimiento para la preparación del Compuesto 2 comprende las etapas (a), (b'), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) y (k).

15 En algunas realizaciones, en la etapa (a), la sal de terc-butóxido se selecciona del grupo que consiste en terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico. En algunas realizaciones, en la etapa (a), la sal de terc-butóxido es terc-butóxido sódico. En algunas realizaciones, en la etapa (a), la sal de terc-butóxido potásico.

20 En algunas realizaciones, en la etapa (a), el disolvente orgánico aprótico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahydrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (a), el disolvente orgánico aprótico es 2-metiltetrahydrofurano.

25 En algunas realizaciones, en la etapa (b), la etapa (b') y/o la etapa (b''), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahydrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (b), la etapa (b') y/o la etapa (b'') el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahydrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (b), la etapa (b') y/o la etapa (b''), el disolvente orgánico es diclorometano.

30 En algunas realizaciones, en la etapa (c), la etapa (c') y/o la etapa (c''), la base de amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.

35 En algunas realizaciones, en la etapa (c), la etapa (c') y/o la etapa (c''), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahydrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (c), la etapa (c') y/o la etapa (c''), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahydrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (c), la etapa (c') y/o la etapa (c''), el disolvente orgánico es acetonitrilo.

45 En algunas realizaciones, en la etapa (d), el compuesto de fórmula (I) se combina en primer lugar con una base antes de la combinación de la etapa (d). En algunas realizaciones, la base es una base inorgánica. En algunas realizaciones, la base es una base orgánica. En algunas realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en K_3PO_4 , Na_3PO_4 , NaOH, KOH, K_2CO_3 o Na_2CO_3 . En algunas realizaciones, la base es K_3PO_4 . En algunas realizaciones, en la etapa (d), el compuesto de fórmula (I) se combina en primer lugar con una base en uno o más disolventes antes de la combinación de la etapa (d).

50 En algunas realizaciones, en la etapa (d), la fuente de paladio es Pd_2dba_3 o $[(cinamil)PdCl]_2$. En algunas realizaciones, en la etapa (d) la fuente de paladio es Pd_2dba_3 .

55 En algunas realizaciones, en la etapa (d), la sal de terc-butóxido se selecciona del grupo que consiste en terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico.

En algunas realizaciones, en la etapa (d), la sal de terc-butóxido es anhidra. En algunas realizaciones, en la etapa (d), la sal de terc-butóxido es terc-butóxido sódico anhidro.

60 En algunas realizaciones, en la etapa (d), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahydrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (d), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahydrofurano y

mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (d), el disolvente orgánico aprótico es una mezcla de THF y tolueno.

En algunas realizaciones, la etapa (d) comprende además las siguientes etapas:

- 5 (1) combinar la sal de terc-butóxido con el compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico aprótico;
- (2) combinar la fuente de paladio, el compuesto de fórmula (J) y el compuesto de fórmula (D) en un disolvente orgánico aprótico; y
- (3) añadir la mezcla de la etapa (1) a la mezcla de la etapa (2).

En algunas realizaciones, en la etapa (d), la mezcla resultante de la etapa (2) se filtra antes de la etapa (3).

10 En algunas realizaciones, la etapa (d) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno o argón.

En algunas realizaciones, en la etapa (d), se usa una cantidad catalítica de la fuente de paladio con relación a la cantidad de compuesto (I). En algunas realizaciones, la fuente de paladio es Pd₂dba₃ y la cantidad catalítica de Pd₂dba₃ es de aproximadamente 0,5 por ciento en moles a aproximadamente 2 por ciento en moles. En una realización, la cantidad catalítica de Pd₂dba₃ es aproximadamente 0,75 por ciento en moles.

En algunas realizaciones, en la etapa (d), se usa una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) con relación a la cantidad del compuesto (I). En algunas realizaciones, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 1 por ciento en moles a aproximadamente 5 por ciento en moles. En una realización, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 1 por ciento en moles a aproximadamente 4 por ciento en moles. En una realización, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 2 por ciento en moles a aproximadamente 4 por ciento en moles. En una realización, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 1 por ciento en moles a aproximadamente 2 por ciento en moles. En una realización, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es aproximadamente 1 por ciento en moles o aproximadamente 2 por ciento en moles.

En algunas realizaciones, en la etapa (e), la sal de terc-butóxido se selecciona del grupo que consiste en terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico. En algunas realizaciones, en la etapa (e), la sal de terc-butóxido es terc-butóxido sódico. En algunas realizaciones, en la etapa (e), la sal de terc-butóxido es terc-butóxido potásico.

En algunas realizaciones, en la etapa (e), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (e), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (e), el disolvente orgánico es DMF.

En algunas realizaciones, en la etapa (f), R¹ es alquilo C₁ a C₄. En algunas realizaciones, R¹ es isopropilo.

En algunas realizaciones, en la etapa (f), R es metilo y el cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ es cloroformiato de metilo. En algunas realizaciones, R es etilo y el cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ es cloroformiato de etilo. En algunas realizaciones, R es terc-butilo y el dicarbonato de di-(alquilo C₁ a C₁₂) es dicarbonato de di-terc-butilo.

En algunas realizaciones, en la etapa (f) el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (f), el disolvente orgánico aprótico es THF.

En algunas realizaciones, en la etapa (i), la fuente de paladio es Pd(OAc)₂.

En algunas realizaciones, en la etapa (i), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahidrofurano, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (i), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano,

cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (i), el disolvente orgánico es acetonitrilo.

5 En algunas realizaciones, la etapa (i) comprende combinar bromuro de tetrabutilamonio con el compuesto de fórmula (F), una fuente de paladio y ácido 4-clorofenilborónico en el disolvente orgánico.

10 En algunas realizaciones, en la etapa (j) el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (j) el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (j), el disolvente orgánico es una mezcla de THF y tolueno. En algunas realizaciones, la mezcla de THF y tolueno es aproximadamente 1:1 en volumen.

15 En algunas realizaciones, la etapa (j) comprende además producir el compuesto de fórmula (H) como un sólido cristalino. En algunas realizaciones, la etapa (j) comprende además:

(1) añadir una solución acuosa a la mezcla de la etapa (j) para producir una fase acuosa y una orgánica;

20 (2) separar la fase orgánica de la mezcla de la etapa (1);

(3) concentrar la fase orgánica; y

(4) añadir un disolvente orgánico a la mezcla de la etapa (3) para producir el compuesto de fórmula (H) como un sólido cristalino.

25 En algunas realizaciones de la etapa (4) de la etapa (j), el disolvente orgánico es acetonitrilo. En algunas realizaciones de la etapa (4) de la etapa (j), el disolvente orgánico es acetonitrilo y la mezcla se calienta hasta aproximadamente 80°C.

30 En algunas realizaciones, la etapa (4) de la etapa (j) comprende además enfriar la mezcla hasta de aproximadamente 10°C a aproximadamente -10°C. En algunas realizaciones, la etapa (4) de la etapa (j) comprende además enfriar la mezcla hasta aproximadamente -10°C y aislar el compuesto de fórmula (H) como un sólido cristalino al filtrar la mezcla.

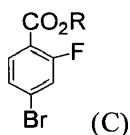
35 En algunas realizaciones, la combinación de la etapa (k) es en un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es isopropanol.

40 En algunas realizaciones, la etapa (k) comprende además producir el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino. En algunas realizaciones, la combinación de la etapa (k) es en un disolvente orgánico y la etapa (k) comprende además aislar el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino al filtrar la mezcla.

45 En algunas realizaciones, la combinación de la etapa (k) es en un disolvente orgánico y la etapa (k) comprende además enfriar la mezcla hasta de aproximadamente 10°C a aproximadamente -10°C para producir el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino.

50 En algunas realizaciones, la combinación de la etapa (k) es en isopropanol y la etapa (k) comprende además enfriar la mezcla hasta de aproximadamente 10°C a aproximadamente -10°C para producir el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino. En algunas realizaciones, la combinación de la etapa (k) es en isopropanol y la etapa (k) comprende además enfriar la mezcla hasta aproximadamente -5°C para producir el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino y aislar el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino al filtrar la mezcla.

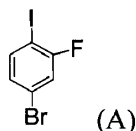
55 También se divulga en la presente un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (C):



en la que R es alquilo C₁ a C₁₂,

5 que comprende

(a) combinar un compuesto de fórmula (A):



con R¹MgX en un disolvente orgánico aprótico; en donde R¹ es alquilo C₁ a C₆; y X es Cl, Br o I; y

10 (b) combinar un cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ o un dicarbonato de di-(alquilo C₁ a C₁₂) con el producto de la etapa (a), para proporcionar el compuesto de fórmula (C).

En algunos aspectos, R es alquilo C₁ a C₆. En algunos aspectos, R es alquilo C₁ a C₄. En algunos aspectos, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, iso-butilo y neo-butilo. En algunos aspectos, R es terc-butilo.

15 En algunos aspectos, R¹ es alquilo C₁ a C₄. En algunos aspectos, R¹ es isopropilo.

En algunos aspectos del procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (C), el disolvente orgánico de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunos aspectos el disolvente orgánico de la etapa (a) es THF.

25 En un aspecto, R es alquilo C₁ a C₆.

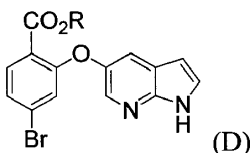
En un aspecto, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, iso-butilo y neo-butilo.

30 En un aspecto, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, iso-butilo y neo-butilo; y R¹ es isopropilo.

En un aspecto, R es terc-butilo y R¹ es isopropilo.

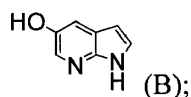
35 En algún aspecto del procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (C), en la etapa (b), R es metilo y el cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ es cloroformiato de metilo. En algún aspecto, R es etilo y el cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ es cloroformiato de etilo. En algún aspecto, R es terc-butilo y el dicarbonato de di-(alquilo C₁ a C₁₂) es dicarbonato de di-terc-butilo.

40 También se proporciona en la presente un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (D):

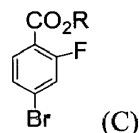


en la que R es alquilo C₁ a C₁₂, que comprende:

(x) combinar un compuesto de fórmula (B):



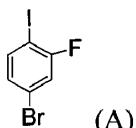
con un compuesto de fórmula (C):



y una sal de *tert*-butóxido en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (D).

5 En un aspecto, R es *tert*-butilo.

En algunos aspectos, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (D) comprende además las etapas (x') y (x''):



(x') combinar un compuesto de fórmula (A):

10 con R¹MgX en un disolvente orgánico aprótico; en donde R¹ es alquilo C₁ a C₆; y X es Cl, Br o I;

(x'') combinar un cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ o un dicarbonato de di-(alquilo C₁ a C₁₂) con el producto de la etapa (x'), para proporcionar el compuesto de fórmula (C).

En algunos aspectos, en la etapa (x), la sal de *tert*-butóxido se selecciona del grupo que consiste en *tert*-butóxido sódico y *tert*-butóxido potásico.

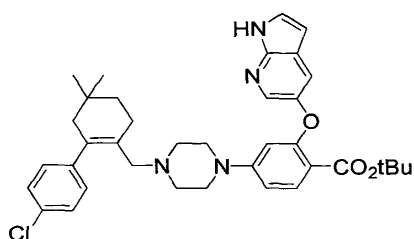
15 En algunos aspectos, el disolvente orgánico de la etapa (x) se selecciona del grupo que consiste en pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, *tert*-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, THF, DMF, HMPA, NMP, nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, MTBE, benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico de la etapa (x) es DMF.

En algunos aspectos, en la etapa (x'), R¹ es un alquilo C₁ a C₄. En algunas realizaciones, R¹ es isopropilo.

25 En algunos aspectos, en la etapa (x''), el cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ es cloroformiato de metilo. En algunas realizaciones, el cloroformiato de alquilo C₁ a C₁₂ es cloroformiato de etilo. En algunas realizaciones, el dicarbonato de di-(alquilo C₁ a C₁₂) es dicarbonato de di-*tert*-butilo.

30 En algunos aspectos, en la etapa (x'), el disolvente orgánico aprótico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, en la etapa (x'), el disolvente orgánico aprótico es THF.

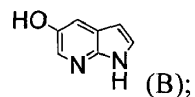
También se proporciona en la presente un compuesto de la fórmula (3):



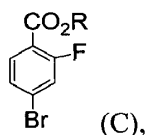
35

En un aspecto, el compuesto de la fórmula (3) se prepara mediante las siguientes etapas:

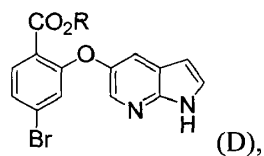
(y) combinar un compuesto de fórmula (B):



5 con un compuesto de fórmula (C):

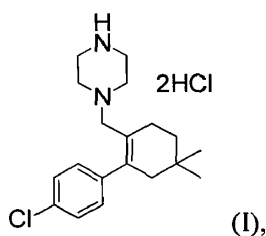


en la que R es *terc*-butilo, y una sal de *terc*-butóxido en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (D):



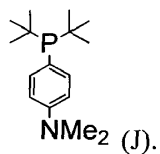
10 en la que R es *terc*-butilo; y

(z) combinar el compuesto de fórmula (D), en la que R es *terc*-butilo; con un compuesto de fórmula (I):



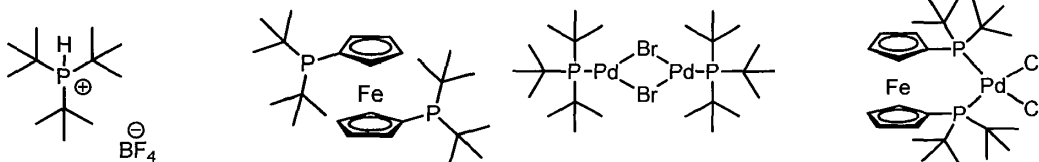
una fuente de paladio, a sal de *terc*-butóxido y un ligando de fosfina en un disolvente orgánico aprótico.

En un aspecto, el ligando de fosfina de la etapa (z) es un compuesto de fórmula (J):



15

En otros aspectos, el ligando de fosfina se selecciona de:



En un aspecto, en la etapa (z), la fuente de paladio es Pd₂dba₃.

En algunos aspectos, en la etapa (z), el disolvente orgánico aprótico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahydrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico aprótico es una mezcla de THF y tolueno.

En algunos aspectos, en la etapa (z), la sal de terc-butóxido se selecciona del grupo que consiste en terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico.

En algunos aspectos, en la etapa (z), la sal de terc-butóxido es terc-butóxido sódico anhidro o terc-butóxido potásico anhidro.

En algunos aspectos, la etapa (z) comprende además las siguientes etapas:

- (1) combinar la sal de terc-butóxido con el compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico aprótico;
- (2) combinar la fuente de paladio, el compuesto de fórmula (J) y el compuesto de fórmula (D) en un disolvente orgánico aprótico; y
- (3) añadir la mezcla de la etapa (1) a la mezcla de la etapa (2).

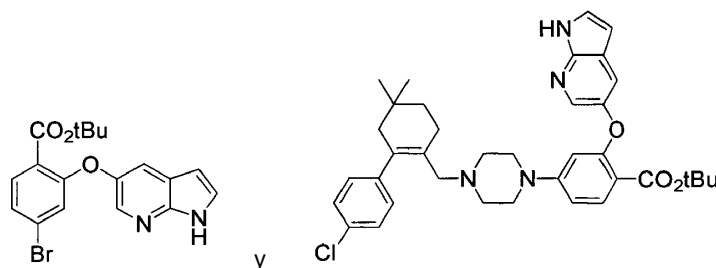
En algunos aspectos, en la etapa (z), la mezcla resultante de la etapa (2) se filtra antes de la etapa (3).

En algunos aspectos, la etapa (z) se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno o argón.

En algunos aspectos, en la etapa (z), se usa una cantidad catalítica de la fuente de paladio con relación a la cantidad del compuesto (I). En algunos aspectos, la fuente de paladio es Pd₂dba₃ y la cantidad catalítica de Pd₂dba₃ es de aproximadamente 0,5 por ciento en moles a aproximadamente 2 por ciento en moles. En un aspecto, la cantidad catalítica de Pd₂dba₃ es aproximadamente 0,75 por ciento en moles.

En algunos aspectos, cuando el ligando de fosfina de la etapa (z) es un compuesto para la fórmula (J), se usa una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) con relación a la cantidad de compuesto (I). En algunos aspectos, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 1 por ciento en moles a aproximadamente 5 por ciento en moles. En un aspecto, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 1 por ciento en moles a aproximadamente 4 por ciento en moles. En un aspecto, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 2 por ciento en moles a aproximadamente 4 por ciento en moles. En un aspecto, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 1 por ciento en moles a aproximadamente 2 por ciento en moles. En un aspecto, la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 2 por ciento en moles.

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporcionan en la presente compuestos de las fórmulas:



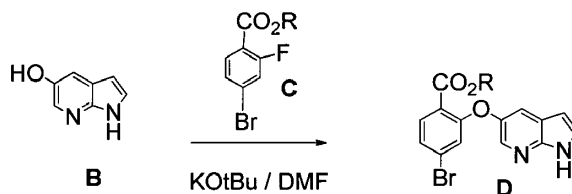
Los procedimientos descritos en la presente se dirigen a métodos mejorados para la fabricación química comercial del Compuesto 1 o el Compuesto 2. Sin limitarse a una teoría o mecanismo de acción particular, los procedimientos descritos en la presente mejoran significativamente la eficacia global y el rendimiento del producto del Compuesto 1 o el Compuesto 2. Se encontró que los procedimientos previos (p. ej., las Publicaciones de Patente de EE. UU. N° 2010/0305122 y 2012/0157470 y las Publicaciones de Patente Internacional N° WO 2011/15096 y WO 2012/071336) carecían de factibilidad para la producción del Compuesto 1 a escala comercial. Así, los procedimientos proporcionados en la presente representan métodos mejorados para la síntesis de compuestos en cantidades requeridas para el desarrollo clínico y/o comercial. Mejoras relativas a estos procedimientos previos incluyen, pero no se limitan a, el rendimiento global del Compuesto 1 o el Compuesto 2, la eficacia y la economía globales del

procedimiento, las condiciones de reacción suaves, los procedimientos prácticos de aislamiento/purificación y la viabilidad para la comercialización.

El procedimiento mejorado proporcionado en la presente implica una reacción de sustitución aromática nucleófila selectiva ("reacción S_NAr ") de los compuestos (B) y (C), que se puede llevar a cabo bajo condiciones más suaves con un tiempo de reacción más corto en comparación con procedimientos descritos previamente como los encontrados, por ejemplo, en Publicaciones de Patente de EE. UU. N° 2010/0305122 y 2012/0157470 y las Publicaciones de Patente Internacional N° WO 2011/15096 y WO 2012/071336. Sin limitarse por una teoría, la reacción S_NAr mejorada del compuesto (B) y (C) no genera productos secundarios regioisómeros que necesitan una purificación adicional para retirar los productos secundarios, como era en caso en los procedimientos descritos previamente. La reacción S_NAr en el procedimiento previo también requiere un tiempo de reacción más prolongado y condiciones de reacción rigurosas que dan como resultado un rendimiento global bajo con relación a los procedimientos descritos en la presente. Por otra parte, los procedimientos previos también requieren una purificación tediosa de los productos intermedios que es impracticable en un procedimiento grande a escala comercial. Los procedimientos descritos en la presente son más convergentes que los procedimientos previos, dando como resultado una reacción de acoplamiento cruzado muy eficaz del compuesto (D) y la base libre del compuesto (I) con alto rendimiento. Según algunos aspectos, los procedimientos descritos en la presente utilizan productos intermedios sólidos cristalinos (H) y (I), que permiten una purificación eficaz mediante cristalización para retirar impurezas - ventajas no disponibles en los procedimientos descritos previamente.

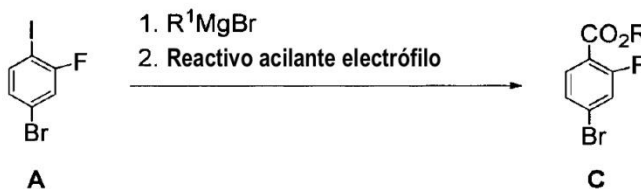
Los siguientes esquemas ilustran una o más realizaciones del procedimiento proporcionado en la presente. Según algunos aspectos, el compuesto de fórmula (D) se prepara a partir del compuesto (B) y el compuesto (C) como se muestra en el Esquema 1 posterior. El compuesto de fórmula (B) se puede preparar mediante técnicas conocidas en la especialidad, p. ej., como se muestra en el documento WO 2000/047212 y J. Am. Chem. Soc., 1959, 81: 743-747. El compuesto de fórmula (C) se puede preparar mediante técnicas conocidas en la especialidad, p. ej., como se muestra en el documento WO 2006/059801 y Tetrahedron Letters, 2008, 49(12), 2034-2037; o como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 1



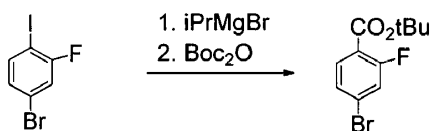
El compuesto de fórmula (C) del Esquema 1 se puede preparar a partir del compuesto (A) disponible comercialmente como se muestra en el Esquema 2 posterior, en el que " R^1MgX " representa un reactivo de Grignard en el que R^1 es un grupo alquilo y X es Cl, Br o I. El reactivo acilante electrófilo del Esquema 2 puede ser, pero no se limita a, cloroformiato de metilo o etilo o BOC_2O .

Esquema 2



35

Una reacción ejemplar según el Esquema 2 se muestra posteriormente.

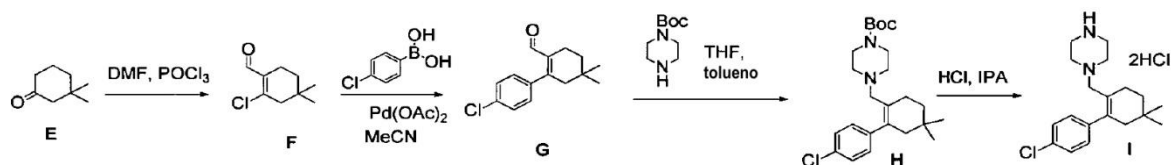


En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se prepara a partir del compuesto (E) según se muestra en el Esquema 3 posterior. El Compuesto (E) está disponible comercialmente o se puede preparar mediante técnicas

40

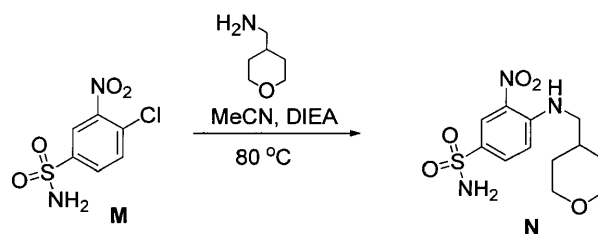
conocidas en la especialidad, p. ej., como se muestra en el documento U.S. 3.813.443 y Proceedings of the Chemical Society, Londres, 1907, 22, 302.

Esquema 3



- 5 En otra realización, el compuesto de fórmula (N) se prepara a partir del compuesto (M) como se muestra en el Esquema 4 posterior. El Compuesto (M) está disponible comercialmente o se puede preparar mediante técnicas conocidas en la especialidad, p. ej., como se muestra en el documento GB 585940 y J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1215-1218.

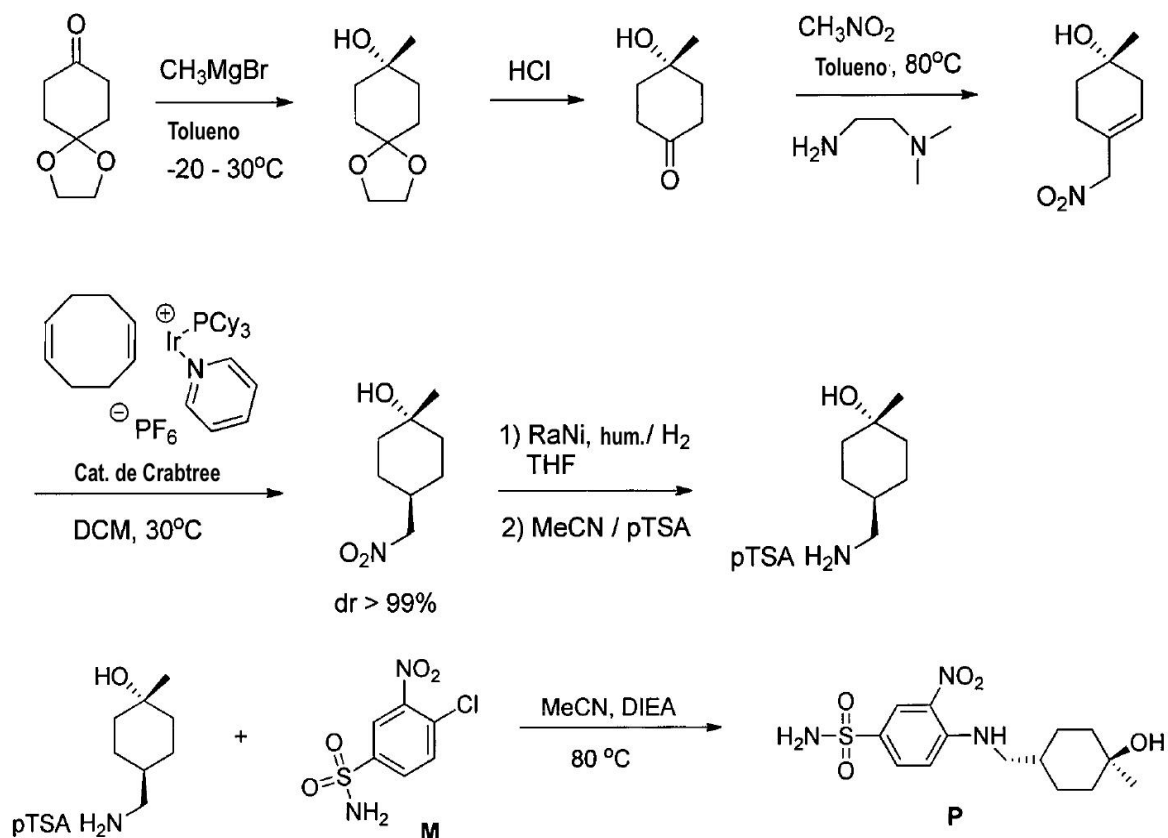
Esquema 4



10

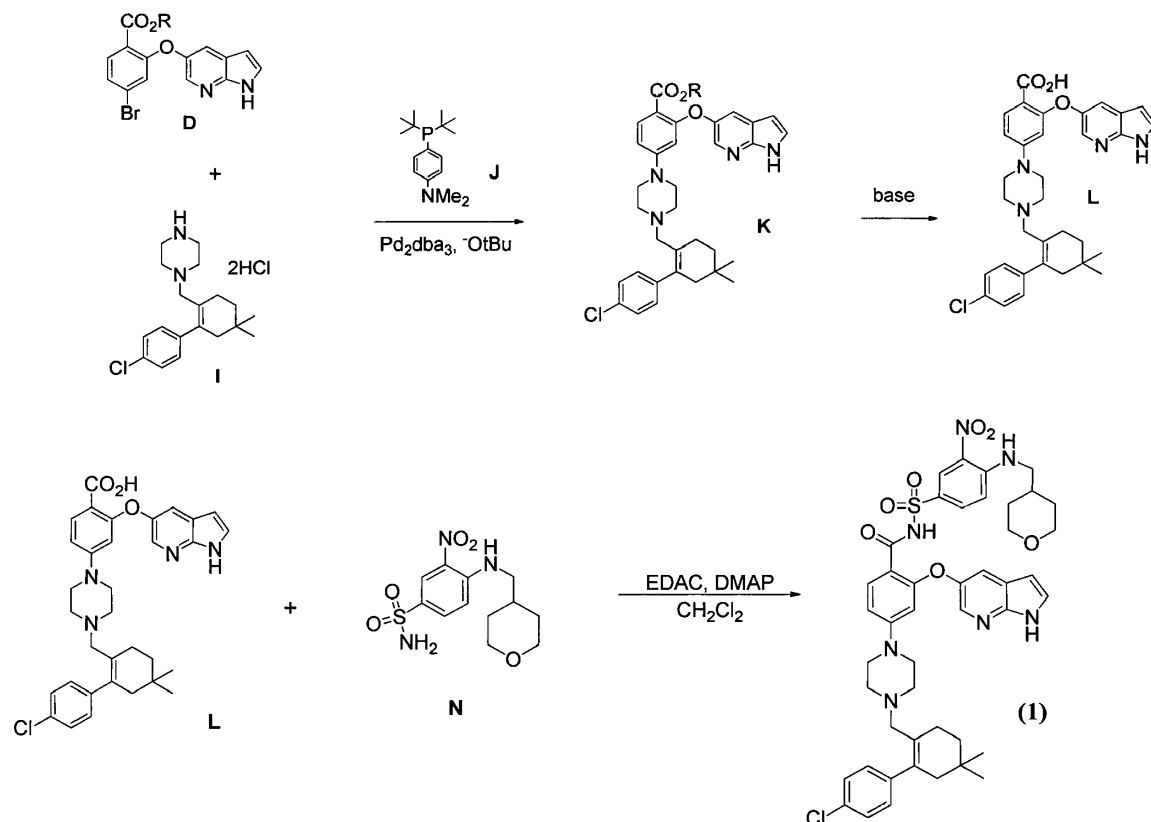
En otra realización, el compuesto de fórmula (P) se prepara a partir del compuesto (M) como se muestra en el Esquema 4' posterior.

Esquema 4'



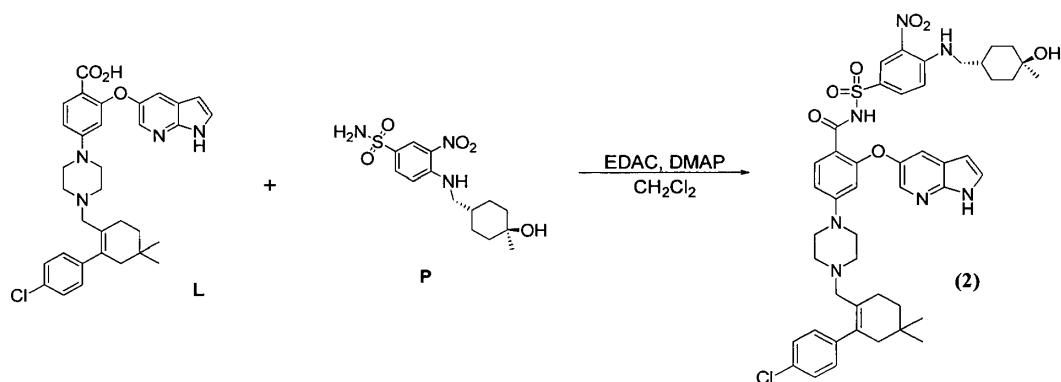
En otra realización, el compuesto de fórmula (1) se prepara a partir del compuesto (D) y el compuesto (I) como se muestra en el Esquema 5 posterior. El Compuesto (J) se puede preparar mediante técnicas conocidas en la especialidad, p. ej., como se muestra en el documento WO 2009/117626 y Organometallics, 2008, 27(21), 5605-5611.

5 Esquema 5



En otra realización, el compuesto de fórmula (2) se prepara a partir del compuesto (L) y el compuesto (P) como se muestra en el Esquema 6 posterior, en el que la preparación del compuesto (P) es como se muestra en el Esquema 4' y la preparación del compuesto (L) es como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 6



En algunas realizaciones, la preparación del compuesto de fórmula (K) a partir del compuesto (D) y el compuesto (I) es sensible al aire y/o la humedad y por lo tanto se realiza bajo una atmósfera inerte, p. ej., usando nitrógeno o argón gaseosos.

Sin limitarse a una teoría particular, el uso del compuesto (D) como un producto intermedio en la preparación del compuesto de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (2) como se muestra anteriormente en los Esquemas 1 a 6 es

una mejora sobre procedimientos descritos previamente para la preparación del compuesto de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (2). En algunas realizaciones, las mejoras incluyen rendimientos de producto superiores, tiempos de reacción más cortos. En algunas realizaciones, las mejoras se proporcionan cuando R es terc-butilo en el compuesto (D).

5 Los Esquemas 1 a 6 son ejemplos no limitativos del procedimiento proporcionado en la presente. Los disolventes y/o reactivos son compuestos conocidos y se pueden intercambiar según el conocimiento de los expertos en la especialidad.

10 Las abreviaturas usadas en los Esquemas 1 a 6 son como sigue:

Ac	acetilo
BOC	terc-butoxicarbonilo
dba	dibencilidenacetona
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
EDAC	HCl de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
IPA	isopropanol
iPr	isopropilo
Me	metilo
n-Bu	n-butilo
tBu	terc-butilo
THF	tetrahidrofurano

15 A menos que se indique otra cosa, las temperaturas a las que se efectúa una reacción de los Esquemas 1 a 6 no es crítica. En ciertas realizaciones, cuando se indica una temperatura en una reacción, la temperatura se puede variar de aproximadamente más o menos 0,1°C, 0,5°C, 1°C, 5°C o 10°C. Dependiendo de qué disolvente se emplee en una reacción particular, la temperatura óptima puede variar. En algunas realizaciones, las reacciones se efectúan en presencia de agitación vigorosa suficiente para mantener una mezcla de los reaccionantes esencialmente dispersada de forma uniforme.

20 Al efectuar una reacción proporcionada en la presente, ni la velocidad, ni el orden de adición de los reaccionantes es crítico a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, las reacciones se efectúan a presión atmosférica ambiente. A menos que se indique otra cosa, la cantidad exacta de reaccionantes no es crítica. En algunas realizaciones, la cantidad de un reaccionante se puede variar en aproximadamente 10 por ciento en moles o aproximadamente 10% en peso.

25 A menos que se indique otra cosa, los disolventes orgánicos usados en los procedimientos proporcionados en la presente se pueden seleccionar de los disponibles comercialmente u otros conocidos por los expertos en la especialidad. Los disolventes apropiados para una reacción dada están dentro del conocimiento del experto e incluyen mezclas de disolventes. Ejemplos de disolventes orgánicos proporcionados en la presente para el uso incluyen, pero no se limitan a: pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 2-butanona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), hexametilfosforamida (HMPA), N-metil-2-pirrolidiona (NMP), nitrometano, acetona, ácido acético, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, dietilenglicol, glime, diglime, éter de petróleo, dioxano, metil-terc-butil-éter (MTBE), benceno, tolueno, xileno, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

35 En algunas realizaciones, un disolvente orgánico usado en los procedimientos proporcionados en la presente es un disolvente orgánico aprótico. Según se proporciona en la presente, un disolvente aprótico es un disolvente que no contiene un átomo de hidrógeno ácido o un átomo de hidrógeno que sea capaz de unión por enlace de hidrógeno (p. ej., no está unido a un átomo de oxígeno o uno de nitrógeno). El disolvente orgánico aprótico se puede seleccionar del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, acetona, acetonitrilo, THF, DMF, NMP, HMPA, dioxano, nitrometano, piridina, 2-metiltetrahidrofurano y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico aprótico es THF. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico aprótico es DMF. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico aprótico es acetonitrilo.

45

Según se proporciona en la presente, una "base de amina terciaria" se refiere a una amina que está sustituida con tres grupos alquilo, p. ej., trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

5 Según se proporciona en la presente, una "cantidad catalítica" se refiere a menos de un equivalente molar de un reactivo o reaccionantes en una reacción dada, según se determina con relación a otro reactivo o reaccionante en la mezcla de reacción. En algunas realizaciones, una cantidad catalítica se describe como un porcentaje en moles con relación a otro reactivo o reaccionante de la mezcla de reacción.

10 Según se proporciona en la presente, una "fuente de paladio" se refiere a una fuente de paladio en un estado de oxidación estable, es decir, Pd(0), Pd(I), Pd(II) y/o Pd(IV). El paladio puede ser el metal libre, tal como en forma de polvo, o puede estar unido a uno o más ligandos, p. ej., PdCl₂, Pd₂dba₃, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ o [(cinamil)PdCl]₂.

15 Según se proporciona en la presente, un "ligando de fosfina" se refiere a un compuesto de fórmula PR'₃, en la que cada R' se selecciona independientemente de alquilo C₁ a C₆ o fenilo, en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁ a C₆, fenilo, trialkilamino, alcoxi o halo.

20 Según se proporciona en la presente, a menos que se defina otra cosa, el término "aproximadamente" significa que el valor o la cantidad a la que se refiere puede variar en 5%, ± 2%, o ± 1%.

Los productos obtenidos mediante cualquiera de los procedimientos proporcionados en la presente se pueden recuperar por medios convencionales, tales como evaporación o extracción, y se pueden purificar mediante procedimientos estándar, tales como destilación, recristalización o cromatografía.

Ejemplos

25 Los compuestos de los siguientes ejemplos se muestran en los Esquemas 1 a 6 anteriormente y se nombraron usando el software Chemdraw® Ultra. Además de las abreviaturas descritas anteriormente con respecto a los esquemas proporcionados en la presente, las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos:

30 "HPLC" = cromatografía de líquidos de alta presión; "IP" = en proceso; "ML" = aguas madres; "NLT" = no menos de; "NMT" = no más de; "RB" = fondo redondo; "R" = temperatura ambiente; "sm" = materia prima; "DCM" = diclorometano.

35 A menos que se indique otra cosa, los compuestos se caracterizaron por análisis de HPLC y ¹H NMR y se usaron en reacciones posteriores con o sin purificación. El análisis por ¹H NMR se realizó a 400 MHz a menos que se indique otra cosa. A menos que se especifique otra cosa, el rendimiento/la pureza del producto se determinó en análisis de peso, qNMR y/o HPLC.

Ejemplo 1: Síntesis de 4-bromo-2-fluorobenzoato de terc-butilo (Compuesto (C))

40 Se cargaron 4-bromo-2-fluoro-yodobenceno, "Compuesto (A)" (5 g, 1,0 eq) y THF (25 ml) en un reactor de 100 ml con camisa equipado con un agitador mecánico. La solución se enfrió hasta -5°C. Se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (10,8 ml, 1,3 eq) manteniendo la temperatura interna por debajo de 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5,44 g, 1,5 eq) en THF (10 ml). Después de 1 h, la solución se desactivó con ácido cítrico al 10% (10 ml) y a continuación se diluyó con NaCl al 25% (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró casi hasta sequedad y se lavaron con THF (3 x 10 ml). El aceite en bruto se diluyó con THF (5 ml), se filtró para retirar sustancias inorgánicas y se concentró hasta sequedad. El aceite en bruto (6,1 g, potencia = 67%, rendimiento ajustado a la potencia = 88%) se llevó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,53 (s, 9H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,68 (dd, J=10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (t, J= 8,2 Hz, 1H).

Ejemplo 2: Síntesis de 2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzoato de terc-butilo (Compuesto (D))

50 Se cargaron 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol (80,0 g, 1,00 eq.), 4-bromo-2-fluorobenzoato de terc-butilo (193 g, 1,15 eq.) y DMF anhidra (800 ml) a un matraz Morton de tres bocas de 3 l. La mezcla se agitó a 20°C durante 15 min. La solución resultante se enfrió hasta aproximadamente de cero a 5°C. Una solución de terc-butóxido sódico (62,0 g) en DMF (420 ml) se añadió lentamente a lo largo de 30 min mientras se mantenía la temperatura interna a NMT 10°C, y se enjuagó con DMF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 1 hora (una suspensión blancuzca) y se ajustó la temperatura interna hasta ~45°C a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 45-50°C durante 7 h y el avance de la reacción se comprobó mediante HPLC (muestras IP: 92% de % de conversión mediante HPLC). La solución se enfrió hasta ~20°C. La solución se agitó a 20°C durante la noche.

Se añadió agua (1200 ml) lentamente a la mezcla de reacción a <30°C a lo largo de 1 hora (ligeramente exotérmica). La suspensión de producto se ajustó hasta ~20°C y se mezcló durante NLT 2 horas. El producto en bruto se recogió mediante filtración y se lavó con agua (400 ml). La torta húmeda se lavó con heptano (400 ml) y se secó bajo vacío a 50°C durante la noche para dar el producto en bruto (236,7g).

5 Recristalización o resuspensión: Se cargaron de nuevo 230,7 g del producto en bruto (ajustado a la potencia: 200,7 g) a un matraz Morton de tres bocas de 3 l. Se añadió acetato de etilo (700 ml) y la suspensión se calentó lentamente hasta temperatura de reflujo a lo largo de 1 h (quedaba una pequeña cantidad de sólidos). Se añadió lentamente heptano (1400 ml) y la mezcla se ajustó hasta temperatura de reflujo (78°C). La suspensión se mezcló a temperatura de reflujo durante 30 min. y se enfrió lentamente hasta ~ -10°C a una velocidad de alrededor de 10°C/hora) y se mezcló durante 2 h. El producto se recogió mediante filtración y se enjuagó con heptano (200 ml).

10 El sólido se secó bajo vacío a ~50°C durante la noche para dar 194,8 g, 86% de rendimiento aislado del producto como un sólido blancuzco. MS-ESI 389,0 (M+1); pf: 190-191°C (no corregido). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,40 (s, 9H), 6,41 (dd, J= 3,4, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J= 3,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,7 Hz, 1H), 11,72 (s, 1H, NH).

Ejemplo 3: Síntesis de 2-cloro-4,4-dimetilciclohexanocarbaldehído (Compuesto (F))

20 Se cargaron DMF anhidra (33,4 g, 0,456 mol) y CH₂Cl₂ (80 ml) a un matraz RB de 500 ml. La solución se enfrió <-5°C y se añadió lentamente POCl₃ (64,7 g, 0,422 mol) a lo largo de 20 min a <20°C (exotérmica), se enjuagó con CH₂Cl₂ (6 ml). La solución ligeramente parda se ajustó hasta 20°C a lo largo de 30 min y se mezcló a 20°C durante 1 hora. La solución se enfrió de nuevo hasta < 5°C. Se añadió 3,3-dimetilciclohexanona (41,0 g, 90%, ~0,292 mol) y se enjuagó con CH₂Cl₂ (10 ml) (ligeramente exotérmica) a <20 °C. La solución se calentó hasta temperatura de reflujo y se mezcló durante la noche (21 horas.).

25 Se cargaron 130 g de solución acuosa de trihidrato de acetato sódico al 13,6% en peso, 130 g de salmuera al 12% y 130 ml de CH₂Cl₂ a un matraz RB de tres bocas de 1000 provisto de un agitador mecánico. La mezcla se agitó y se enfrió hasta <5°C. La mezcla de reacción anterior (transparente y parda) se transfirió, se desactivó en ella lentamente mientras se mantenía la temperatura interna <10°C. El recipiente de reacción se enjuagó con CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción desactivada se agitó a <10°C durante 15 min. y se dejó aumentar hasta 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 15 min y se dejó reposar durante 30 min. (algo de emulsión). La fase orgánica inferior se separó. La fase acuosa superior se reextrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una mezcla de salmuera al 12% (150 g)-solución acuosa de K₃PO₄ al 20% (40 g). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se enjuagó con CH₂Cl₂ (30 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad bajo vacío para dar un aceite pardo (57,0 g, potencia = 90,9% en peso mediante qNMR, ~100%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,98 (s, 6H), 1,43 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,31 (tt, J =6,4, 2,2 Hz, 2H), 2,36 (t, J =2,2 Hz, 2H), 10,19 (s, 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enicarbaldehído (Compuesto (G))

40 Se cargaron 2-cloro-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído (10,00 g), bromuro de tetrabutilamonio (18,67 g) y acetonitrilo (10 ml) a una botella de presión de 250 ml. La mezcla se agitó a 20°C durante 5 min. Se añadió solución acuosa de K₂CO₃ al 21% en peso (76,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (rt) durante NLT 5 min. seguido por la adición de ácido 4-clorofenilborónico (9,53 g) todo de una vez. La mezcla se evacuó y se purgó con N₂ tres veces. Se añadió acetato de paladio (66 mg, 0,5% en moles) de una vez bajo N₂. La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con N₂ tres veces (una mezcla de color naranja). La botella se llenó de nuevo con N₂ y se calentó hasta ~35°C en un baño de aceite (temperatura del baño ~35°C). La mezcla se agitó a 30°C durante la noche (15 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, y se arrastró la muestra IP desde la fase orgánica superior para la finalización de la reacción, típicamente materia prima < 2% (mezcla de color naranja). Se añadieron tolueno (100 ml) y solución acuosa de NaHCO₃ al 5%-L-cisteína al 2% (100 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 60 min. La mezcla se filtró a un taco de Celite para retirar el sólido negro, enjuagando el matraz y el taco con tolueno (10 ml). La fase orgánica superior se lavó una vez más con solución acuosa de NaHCO₃ al 5%-L-cisteína al 2% (100 ml). La fase orgánica superior se lavó con salmuera al 25% (100 ml). La capa orgánica (105,0 g) se ensayó (118,8 mg/g, 12,47 g de producto ensayado, 87% de rendimiento ensayado) y se concentró hasta ~1/3 de volumen (~ 35 ml). La solución de producto se usó directamente en la siguiente etapa sin aislamiento. Sin embargo, se obtuvo una muestra analítica mediante la retirada del disolvente para dar un aceite pardo. ¹HRMN (CDCl₃) δ 1,00 (s, 6H), 1,49 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,28 (t, J=2,1 Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 9,47 (s, 1H).

55 Ejemplo 5: Síntesis de 4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto (H))

Se cargaron una solución de 4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (50,0 g) en tolueno (250 ml), BOC-piperacina (48,2 g) y THF anhidro (250 ml) a un matraz RB de tres bocas de 2 l provisto de un

agitador mecánico. La solución amarilla se agitó a 20°C durante 5 min. Se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (52,7 g) (nota: la temperatura interna ascendía hasta ~29,5°C en 15 min, puede ser necesario enfriamiento). La mezcla amarilla se agitó a ~ 25°C durante NLT 4 h. Se observaba una conversión de materia prima en producto de 99,5% mediante HPLC después de un tiempo de reacción de 3 horas.

5 Se añadió lentamente salmuera al 12,5% en peso (500 g) para desactivar la reacción. La mezcla se agitó a 20°C durante NLT 30 min y se dejó reposar durante NLT 15 min. La fase acuosa inferior (~560 ml) se separó (nota: déjese cualquier emulsión en la fase orgánica superior). La fase orgánica se lavó con solución de ácido cítrico al 10% (500 g x 2). Se cargaron lentamente al matraz 500 g de solución acuosa de NaHCO₃ al 5%. La mezcla se agitó a 20 °C durante NLT 30 min. y se dejó reposar durante NLT 15 min. La fase orgánica superior se separó. Se cargaron 500 g de solución acuosa de salmuera al 25%. La mezcla se agitó a 20°C durante NLT 15 min. y se dejó reposar durante NLT 15 min. La fase orgánica superior se concentró hasta un volumen de ~200 ml bajo vacío. La solución se ajustó hasta ~30°C y se separó por filtración la sal inorgánica. Se usó tolueno (50 ml) como un enjuague. El filtrado combinado se concentró hasta un volumen de ~100 ml. Se añadió acetonitrilo (400 ml) y la mezcla se calentó hasta ~80 °C para alcanzar una solución transparente. La solución se enfrió hasta 20°C lentamente a una velocidad de 10°C/hora y se mezcló a 20°C durante la noche (el producto se cristaliza a ~-45-50 °C, si es necesario, se puede añadir material de siembra a 50°C). Se continuó el enfriamiento de la suspensión lentamente hasta ~ -10°C a una velocidad de 10°C/hora. La suspensión se mezcló a ~ -10 °C durante NLT 6 horas. El producto se recogió mediante filtración y se enjuagó con acetonitrilo preenfriado (100 ml). El sólido se secó bajo vacío a 50°C durante la noche (72,0 g, 85%). MS-ESI: 419 (M+1); pf: 109-110°C (no corregido); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,00 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,48 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,07 (s, a, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,24 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 6,98 (m, 2H), 7,29 (m, 2H).

Ejemplo 6: Síntesis de dihidrocloruro de 1-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperacina (Compuesto (I))

25 Se cargaron el producto de aminación reductiva Boc (Compuesto (H), 72,0 g) e IPA (720 ml) a un matraz RB de tres bocas de 2,0 l equipado con un agitador mecánico. La mezcla se agitó a rt durante 5 min y se añadieron a la suspensión 59,3 g de solución acuosa concentrada de hidrocloreuro. La mezcla de reacción se ajustó hasta una temperatura interna de ~ 65 °C (se alcanzaba una solución transparente e incolora). La mezcla de reacción se agitó a ~ 65°C durante NLT 12 horas.

30 La suspensión del producto se enfrió hasta -5°C lentamente (10°C/hora). La suspensión del producto se mezcló a ~ -5°C durante NLT 2 horas, se recogió mediante filtración. La torta húmeda se lavó con IPA (72 ml) y se secó a 50°C bajo vacío durante la noche para dar 73,8 g (95%) del producto deseado como un solvato con IPA de bis-hidrocloruro (pureza > 99,5% del área del pico a 210 nm). MS-ESI: 319 (M+1); ¹HRMN (D₂O): δ 1,00 (s, 6H), 1,19 (d, J=6,0 Hz, 6H, IPA), 1,65 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,14 (s, a, 2H), 2,26 (m, 2H), 3,36 (a, 4H), 3,55 (s, a, 4H), 3,82 (s, 2H), 4,02 (septuplete, J=6,0 Hz, 1H, IPA), 7,16 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J=8,1 Hz, 2H); ¹HRMN (CDCl₃) δ 0,86 (s, 6H), 1,05 (d, J=6,0 Hz, 6H, IPA), 1,42 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,02 (s, a, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,4 (s, a, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,89 (septuplete, J=6,0 Hz, 1H, IPA), 7,11 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 7: Síntesis de 3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-bencenosulfonamida (Compuesto (N))

40 Se cargaron la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida, el Compuesto M (10,0 g), diisopropiletilamina (17,5 g), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (7,0 g) y acetonitrilo (150 ml) a un matraz RB de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico. La mezcla de reacción se ajustó hasta una temperatura interna de 80°C y se agitó durante no menos de 12 horas.

45 La solución del producto se enfrió hasta 40°C y se agitó durante no menos de 1 hora hasta que se observaba precipitación. La suspensión del producto se enfrió adicionalmente hasta 20°C. Se cargó agua (75 ml) lentamente a lo largo de no menos de 1 hora y la mezcla se enfrió hasta 10°C y se agitó durante no menos de 2 horas antes de recogerse mediante filtración. La torta húmeda se lavó con una mezcla 1:1 de acetonitrilo:agua (40 ml). A continuación, la torta húmeda se resuspendió en agua (80 ml) a 40°C durante no menos de 1 hora antes de recogerse mediante filtración. La torta húmeda se enjuagó con agua (20 ml) y se secó a 75°C bajo vacío para dar 12,7 g del producto deseado con 99,9% de pureza y un rendimiento ajustado al peso de 91%. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,25 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 7,27 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,32 (s, NH₂, 2H), 7,81 (dd, J=9,1, 2,3 Hz, 1H), 8,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,54 (t, J=5,9 Hz, 1H, NH).

55 Ejemplo 8: Síntesis de 2-((1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperacina-1-il)benzoato de terc-butilo (Compuesto (K)).

- Consideraciones generales: esta química se considera sensible al aire y la humedad. Aunque los precursores de catalizador en su forma seca sólida se pueden manejar y almacenar en aire sin precauciones especiales, el contacto con cantidades incluso pequeñas de disolvente puede hacerlos sensibles a la descomposición. Como resultado, las trazas de oxígeno u otros oxidantes competentes (p. ej., peróxidos disolventes) se deben retirar antes de una combinación de los precursores de catalizador con disolvente y se debe tener cuidado de evitar la entrada de oxígeno durante la reacción. Además, se debe tener cuidado de usar equipo, disolventes y reactivos secos para evitar la formación de subproductos no deseables. El t-butóxido sódico usado en esta reacción es higroscópico y se debe manejar y almacenar apropiadamente antes de o durante el uso.
- 5
- 10 Se cargaron la sal de bis-hidrocloruro (Compuesto (I), 42,5 g) y tolueno (285 ml) a un matraz RB de tres bocas de 2,0 l equipado con un agitador mecánico. Se añadió K_3PO_4 al 20% (285 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl al 25% (145 ml). La capa orgánica se concentró hasta 120 g y se usó en la reacción de acoplamiento sin purificación adicional.
- 15 Se combinaron en THF (180 ml) NaOtBu (45,2 g) y Compuesto (I) en solución de tolueno (120 g de solución-ajustada a 30 g de potencia) en un reactor adecuado y se rociaron con nitrógeno durante NLT 45 min. Se combinaron Pd_2dba_3 (0,646 g), Compuesto (J) (0,399 g) y Compuesto (D) (40,3 g) en un segundo reactor adecuado y se purgaron con nitrógeno hasta que el nivel de oxígeno era NMT 40 ppm. Usando presión de nitrógeno, la solución que contenía el Compuesto (I) y NaOtBu en tolueno/THF se añadió a través de un filtro en línea de 0,45 μm al segundo reactor (catalizador, Compuesto (J) y Compuesto (D)) y se enjuagó con THF rociado con nitrógeno (30 ml).
- 20
- La mezcla resultante se calentó hasta 55°C con agitación durante NLT 16 h, a continuación se enfrió hasta 22°C. La mezcla se diluyó con NaCl al 12% (300 g) seguido por THF (300 ml). Las capas se separaron.
- 25
- La capa orgánica se agitó con una solución recientemente preparada de L-cisteína (15 g), $NaHCO_3$ (23 g) y agua (262 ml). Después de 1 h, las capas se separaron.
- 30
- La capa orgánica se agitó con una segunda solución recientemente preparada de L-cisteína (15 g), $NaHCO_3$ (23 g) y agua (262 ml). Después de 1 h, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl al 12% (300 g), a continuación se filtró a través de un filtro en línea de 0,45 μm . La solución filtrada se concentró a vacío hasta ~ 300 ml y se lavó tres veces con heptano (600 ml cada una) para retirar el THF.
- 35
- La mezcla en bruto se concentró hasta 6 volúmenes y se diluyó con ciclohexano (720 ml). La mezcla se calentó hasta 75°C, se mantuvo durante 15 min y a continuación se enfrió hasta 65°C a lo largo de NLT 15 min. Se cargó material de siembra y la mezcla se mantuvo a 65°C durante 4 horas. La suspensión se enfrió hasta 25°C a lo largo de NLT 8 h, a continuación se mantuvo a 25°C durante 4 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con ciclohexano (90 ml) y se secaron a 50°C bajo vacío.
- 40
- 52,5 g (88,9% de rendimiento) aislados como un sólido blanco. Punto de fusión (no corregido) 154-155°C. 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 0,93 (s, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,38 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 1,94 (s, 2H), 2,08-2,28 (m, 6H), 2,74 (s, 2H), 3,02 - 3,19 (m, 4H), 6,33 (dd, J= 3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J= 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 2H), 7,29 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,44 (m, 1H), 7,64 (t, J= 6,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 11,53 (s, 1H).
- 45
- Ejemplo 9: Síntesis de ácido 2-((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperacina-1-il)benzoico (Compuesto (L))
- Preparación de la solución: KH_2PO_4 (ac) al 10%: KH_2PO_4 (6 g) en agua (56 g); heptano/2-MeTHF:heptano 2:1 (16 ml) en 2-MeTHF (8 ml).
- 50
- Se combinaron el Compuesto (K) (5,79 g), terc-butóxido potásico (4,89 g), 2-metiltetrahidrofurano (87 ml) y agua (0,45 ml) en un reactor adecuado bajo nitrógeno y se calentaron hasta 55°C hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta 22°C, se lavó con la solución de KH_2PO_4 al 10% (31 g) dos veces. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua (30 g).
- 55
- Después de la retirada de la capa acuosa, la capa orgánica se concentró hasta 4 volúmenes (~19 ml) y se calentó hasta no menos de 50°C. Se añadió lentamente heptano (23 ml). Alternativamente, Después de la retirada de la capa acuosa, la capa orgánica se concentró hasta 5 volúmenes y se calentó hasta no menos de 70°C y se añadieron lentamente 5 volúmenes de heptano. La suspensión resultante se enfrió hasta 10°C. A continuación, los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío con recirculación de los licores y la torta filtrante se lavó con heptano/2-MeTHF 2:1 (24 ml). El secado de los sólidos a 80°C bajo vacío daba 4,0 g del Compuesto (L) con alrededor de 85% de rendimiento ajustado al peso. 1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 0,91 (s, 6H), 1,37 (t, J=6,4 Hz, 2H), 1,94 (s, a, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,71 (s, a, 2H), 3,09 (m, 4H), 6,31 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,7 (dd, J=
- 60

9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,7$ Hz, 1H) & 11,59 (m, 1H).

Ejemplo 10: Síntesis de 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperacina-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida (Compuesto (1))

- 5 Preparación de la solución antes de la reacción: Ácido acético al 10%: Ácido acético (37 ml) en agua (333 g); NaHCO₃ al 5%: NaHCO₃ (9 g) en agua (176 g); 5% NaCl : NaCl (9 g) en agua (176 g).

Se combinaron el Compuesto (N) (13,5 g), DMAP (10,5 g), EDAC (10,7 g) y diclorometano (300 ml) en un reactor adecuado y se agitaron a 25°C. En un segundo reactor adecuado, se cargaron el ácido (Compuesto (L), 25 g), Et₃N (8,7 g) y diclorometano (120 ml). La solución de ácido resultante (Compuesto (L)) se cargó lentamente a la suspensión inicial de Compuesto (N) y se agitó hasta la finalización de la reacción. A continuación, se cargó N,N-dimetiletilendiamina (9,4 g) a la mezcla de reacción con agitación continuada. La mezcla de reacción se calentó hasta 35°C y se lavó solución de ácido acético al 10% (185 ml) dos veces. La capa orgánica inferior se diluyó con más diclorometano (75 ml) y metanol (12,5 ml). A continuación, la capa orgánica de producto se lavó con solución de NaHCO₃ al 5% (185 ml) y a continuación se lavó con solución de NaCl al 5% (185 ml) a 35°C. La capa orgánica inferior se separó y a continuación se concentró hasta 8 volúmenes (~256 ml), se diluyó con metanol (26 ml) y se calentó hasta 38°C. Se cargó lentamente acetato de etilo (230 ml). La suspensión resultante se enfrió lentamente hasta 10°C y a continuación se filtró. La torta húmeda se lavó dos veces con una mezcla 1:1 de diclorometano y acetato de etilo (~2 volúmenes, 64 ml). Después de secar la torta húmeda a 90°C, se aislaron 32 g (84%) del Compuesto (1). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,90 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,36 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,93 (s, a, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,74 (s, a, 2H), 3,06 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 6,17 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J=3,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J=9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,78 (dd, $J=9,3, 2,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=2,61$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J=2,33$ Hz, 1H), 8,58 (t, $J=5,9$ Hz, 1H, NH), 11,65 (m, 1H).

Ejemplo 11: Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de ((1*R*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-metanaminio

25 Etapa A: Se cargaron 1,49 g de monoetilenacetal de ciclohexanodiona (1,0 equiv) y 15 ml de tolueno a un reactor adecuado. La mezcla se mezcló durante 30 minutos a 10°C. Se cargaron a otro reactor solución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M (2,32 eq) en tolueno-THF (75-25) y se mezclaron a 15°C. La solución de materia prima se añadió a la solución de Grignard gota a gota a alrededor de 10 a 20°C en 4 h (velocidad de adición = 0,1 ml/min). El avance de la reacción se comprobó mediante TLC. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se cargó a una solución de cloruro amónico al 24% (20 ml) lentamente a una temperatura de 25°C. La mezcla de reacción se mezcló y se dejó en reposo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre un lecho de sulfato sódico y el filtrado se concentró mediante destilación hasta sequedad. Se aislaron 1,57 g de sólidos en bruto (95% de rendimiento) y se llevaron a la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d₁) δ ppm 3,88-4,01 (m, 4H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,08-1,64 (m, 7H). LCMS- (MS 310 y 292). R_f = 0,074 by TLC (hexano-EtOAc = 1-1).

40 Etapa B: Se cargaron 18 ml de solución de ácido clorhídrico 0,005 N (0,02 equiv) al residuo de destilación procedente de la Etapa A. La mezcla de reacción se mezcló a 70°C durante 3 horas y se comprobó mediante TLC. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se cargó a otro reactor adecuado que contenía 22 ml de una solución de cloruro sódico al 5%. La mezcla de reacción se mezcló hasta que toda la sal se disolvía seguido por la extracción con acetato de etilo (8 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre un lecho de sulfato sódico y el filtrado se concentró mediante destilación hasta sequedad. El producto se aisló (99,38% de rendimiento) y se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d₁) δ ppm 2,68-2,80 (m, 2H), 2,16-2,39 (m, 3H), 1,77-2,04 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 1H).

45 Etapa C: El producto de la etapa B (0,25 g) se disolvió con tolueno (5 ml) hasta un matraz de tres bocas de 25 ml equipado con una trampa de Dean-Stark. Se burbujeó nitrógeno al reactor para retirar aire. Se cargaron al reactor 0,585 g de nitrometano (5 equiv) seguido por 0,052 g de N,N-dimetiletilendiamina (0,3 equiv). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, el agua se retiró mediante una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se mezcló a reflujo durante 1 h y se comprobó mediante ensayo de HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C cuando el ensayo del producto por HPLC se estabilizaba, se concentró y a continuación se lavó con EtOAc y heptano hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna CombiFlash (columna de 12 g) desde hexano/EtOAc 80-20 hasta 60-40. Las fracciones se analizaron mediante HPLC y TLC, las fracciones que contenían producto se destilaron hasta sequedad. Se obtuvieron 0,23 g de un aceite concentrado (68,09% de rendimiento) y se usaron en la Etapa D. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d₁) δ 5,88-5,90 (s a, 1H), 4,88-4,89 (s a, 2H), 2,16-2,40 (m, 4H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,33 (s, 3H).

60 Etapa D: Se añadió catalizador de Crabtree (0,471 g; 0,585 mmol) bajo nitrógeno a un reactor SS Parr agitado e 450 ml. El reactor se purgó con nitrógeno y una solución del (S)-1-metil-4-(nitrometil)ciclohex-3-enol (34,88 g; 58,5 mmol) en DCM (100 ml). Se añadió DCM rociado adicional (80 ml), el reactor se purgó con argón, hidrógeno y 0,69 MPa

(100 psig) de presión de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 4 horas a 30°C. El avance de la reacción se comprobó mediante NMR, se concentró hasta un aceite, se lavó 2 x con THF (50 ml) y a continuación se diluyó con THF (50 ml). El producto se llevó a la reducción con RaNi posterior en la etapa E. ¹H RMN (Cloroform-d₁): δ 4,33 (dJ = 7,3Hz, 2H), 4,32 (J=6,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 1,92 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,18 (m, 1H).

5 Etapa E: RaNi (* d / (d-1) o * 7/6) = 2,04 g (20% en peso) se decantó 3 veces con THF. El RaNi, solución de (1R,4R)-1-metil-4-(nitrometil)ciclohexanol y THF (50 ml) se añadieron bajo nitrógeno a un reactor SS Parr agitado de 450 ml. El reactor se purgó con nitrógeno, hidrógeno y la hidrogenación se llevó a cabo a 0,28 MPa (40 psi) durante 4 horas a 50°C. La reacción se comprobó mediante GC y, al finalizar, se filtró en un embudo filtrante de propileno con tierra diatomácea/disco fritado de polietileno para retirar el catalizador. Se usó THF como un enjuague para extraer producto residual de la torta filtrante. El filtrado combinado daba una solución ámbar que se llevó directamente a la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d₁) δ 2,61 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,25-1,50 (m, 12H), 0,80-1,17 (m, 3H).

15 Etapa F: Se añadieron 9,86 g de la solución de la etapa E a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se destilaron hasta sequedad, se lavaron dos veces con acetonitrilo y a continuación se disolvieron en acetonitrilo (100 ml). Se añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (11,68 g) a la solución, con lo que precipitaba un sólido y la temperatura ascendía hasta 40°C. La suspensión se mezcló a 50°C durante 2 horas y se enfrió hasta 20°C durante 12 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 40 ml de acetonitrilo. La torta húmeda se secó bajo vacío para dar 14,24 g de producto (77% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, Óxido de Deuterio-d₂) δ 2,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,48-1,68 (m, 5H), 1,31-1,46 (m, 2H), 0,90-1,29 (m, 5H).

Ejemplo 12: Síntesis de 4-(((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)-amino)-3-nitrobencenosulfonamida (Compuesto (P))

25 Se combinaron 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (6,5 g, 27,5 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de ((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metanamino (11,26 g, 35,7 mmol) en 35 ml de acetonitrilo y se agitaron. Se añadió a la suspensión N,N-diisopropiletilamina (8,88 g, 68,7 mmol) a temperatura ambiente para dar como resultado una endoterma (200 a 17,5°C). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se mantuvo a esa temperatura durante 24 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante HPLC. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 40°C. Se añadió agua (32,5 ml) a lo largo de 15 minutos y se mantuvo durante 30 minutos. Se añadieron 74,5 ml adicionales de agua a lo largo de 30 minutos. El producto sólido precipitaba poco después de que se añadiera la segunda porción de agua. Después de agitar durante 1 hora a 40°C, la mezcla de producto se dejó enfriar hasta 20°C, se agitó durante 12 horas y a continuación se enfrió hasta 0°C con agitación durante 2 horas adicionales. El producto se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar 8,8 g de producto (Rendimiento 93%; pureza >99% pa). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 1,60-1,74 (m, 3H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,06-1,25 (m, 5H).

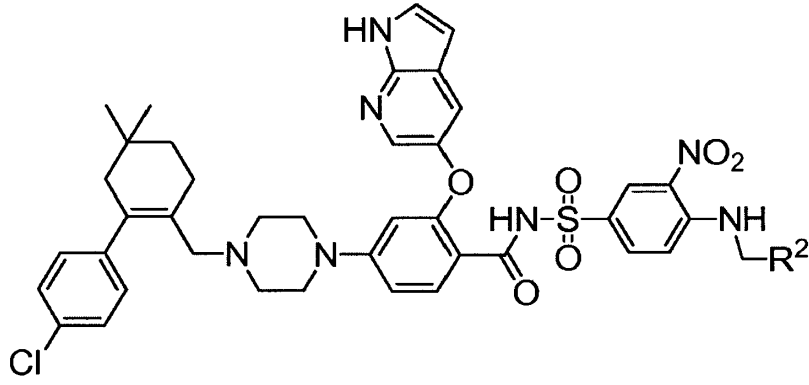
Ejemplo 13: Síntesis de 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperacina-1-il)-N-([3-nitro-4-[(1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida (Compuesto (2))

40 La sulfonamida 4-(((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (8,00 g, 23,29 mmol), EDAC-HCl (5,80 g, 30,3 mmol) y DMAP (8,54 g, 69,9 mmol) se mezclaron en DCM (186 ml, 14 volúmenes) hasta una suspensión dorada. Se añadió una solución de ácido, ácido 2-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperacina-1-il)benzoico (13,3 g, 23,29 mmol), y TEA (6,49 ml, 46,6 mmol) en DCM (80 ml, 6 volúmenes) a lo largo de 2,5 h mediante un embudo de adición seguido por un enjuague con 10 ml de DCM. Después de mezclar durante 12 horas, se añadió N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (5,09 ml, 46,6 mmol) y la agitación continuó a 20°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con HOAc al 10% (130 ml, 3x). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5% (140 ml) y NaCl al 5% (140ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta 7 volúmenes de solución de DCM. Se añadió metanol (10 volúmenes, 140 ml) gota a gota a lo largo de 2 horas y la solución se enfrió hasta 15°C con lo que el producto precipitaba. La mezcla de productos se enfrió hasta 5°C y se mezcló durante 2 horas. Al filtrar el sólido y secar por soplado con nitrógeno durante 2 horas, se obtenían 17,35 g de producto (Rendimiento 83%; pureza >99,5% pa). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,57-11,59 (s a, 1H), 8,48-8,52 (m, 2H), 7,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,29-7,31 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 3H), 6,65 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,41-4,44 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 2H), 2,98-3,51 (m, 11H), 2,74-2,76 (m, 3H), 2,02-2,26 (m, 6H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,47-1,70 (m, 5H), 1,24-1,40 (m, 4H), 1,08 (s, 5H), 0,89 (s, 6H).

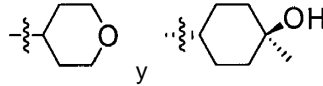
55 Las realizaciones descritas anteriormente están destinadas meramente a ser ejemplares, y los expertos en la especialidad conocerán, o serán capaces de determinar usando experimentación simplemente habitual, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula A1:

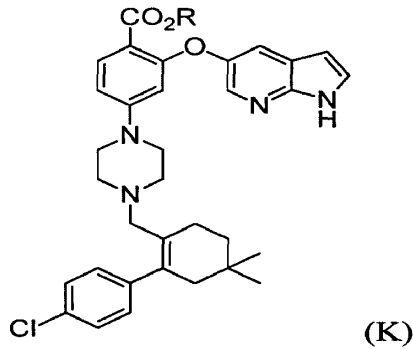


en la que R² se selecciona de



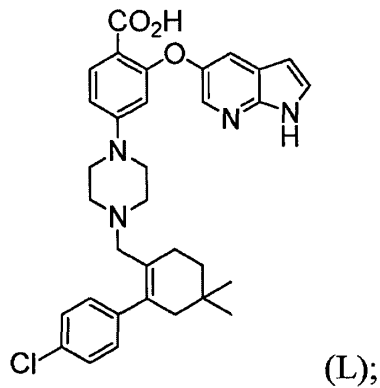
que comprende:

(a) combinar un compuesto de fórmula (K):



en la que R es alquilo C₁ a C₁₂,

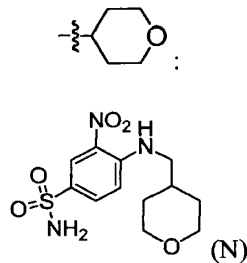
15 con una sal de terc-butóxido, un disolvente orgánico aprótico y agua para proporcionar un compuesto de fórmula (L):



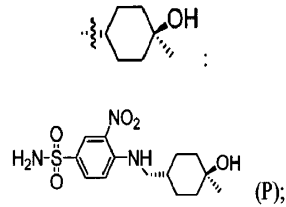
y

(b") combinar el compuesto de fórmula (L) con hidroclicloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 4-dimetilaminopiridina, un disolvente orgánico y bien un compuesto de fórmula (N), para proporcionar un compuesto de fórmula (A1) en la que R² es

5



o bien un compuesto de fórmula (P), para proporcionar un compuesto de fórmula (A1) en la que R² es

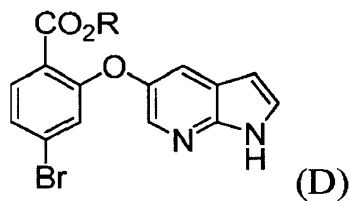


10

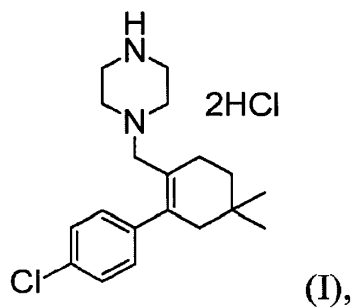
proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A1);

en donde el compuesto de fórmula (K) se prepara al:

(d) combinar un compuesto de fórmula (D):



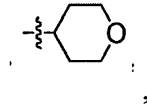
con un compuesto de fórmula (I):



15

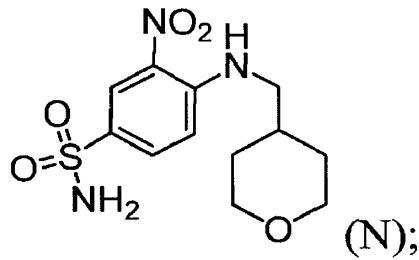
una fuente de paladio, una sal de terc-butóxido y un ligando de fosfina en un disolvente orgánico aprótico para proporcionar el compuesto de fórmula (K).

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que R² es



y la etapa (b'') comprende:

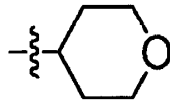
(b'') combinar el compuesto de fórmula (L) con hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 4-dimetilaminopiridina, un disolvente orgánico y el compuesto de fórmula (N):



5

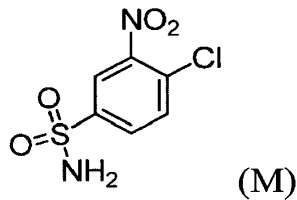
para proporcionar un compuesto de fórmula (A1).

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que R² es



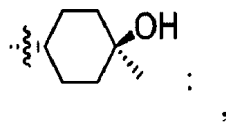
10 y el procedimiento comprende además:

(c'') combinar un compuesto de fórmula (M):



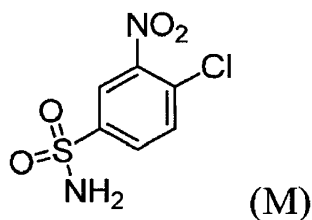
con una base de amina terciaria, un disolvente orgánico y (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina o una sal de la misma, para proporcionar el compuesto de fórmula (N).

15 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que R² es



y el procedimiento comprende además:

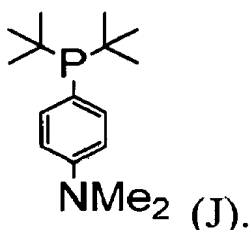
(c'') combinar un compuesto de fórmula (M):



20

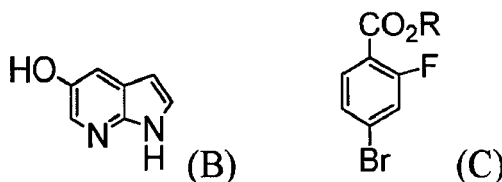
con una base de amina terciaria, un disolvente orgánico y (1R,4R)-4-(aminometil)-1-metilciclohexanol o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto de fórmula (P).

5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que en la etapa (a) la sal de terc-butóxido se selecciona del grupo que consiste en terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico.
- 5 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en el que en la etapa (c) la base de amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.
- 10 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula (I) se combina con una base antes de la combinación de la etapa (d).
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y la reivindicación 7, en el que en la etapa (d) la fuente de paladio es Pd₂dba₃ o [(cinamil)PdCl]₂.
- 15 9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 7 y 8, en el que el ligando de fosfina de la etapa (d) es un compuesto de fórmula (J):



- 20 10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 7, 8 y 9, en el que la fuente de paladio es Pd₂dba₃, se usa una cantidad catalítica de Pd₂dba₃ con relación a la cantidad de compuesto (I) y en el que la cantidad catalítica de Pd₂dba₃ es de aproximadamente 0,5 por ciento en moles a aproximadamente 2 por ciento en moles.
- 25 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que se usa una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) con relación a la cantidad del compuesto (I) y en el que la cantidad catalítica del compuesto de fórmula (J) es de aproximadamente 1 por ciento en moles a aproximadamente 5 por ciento en moles.
- 30 12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que en la etapa (d) la sal de terc-butóxido se selecciona del grupo que consiste en terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico.
13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el procedimiento comprende además:

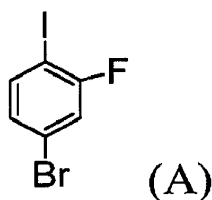
(e) combinar un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (C):



- 35 y una sal de terc-butóxido en un disolvente orgánico para proporcionar el compuesto de fórmula (D).

14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que en la etapa (e) la sal de terc-butóxido se selecciona del grupo que consiste en terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico.
- 40 15. El procedimiento según la reivindicación 13 o 14, en donde el procedimiento comprende además:

(f) combinar un compuesto de fórmula (A):



con R^1MgX en un disolvente orgánico aprótico; en donde R^1 es alquilo C_1 a C_6 y X es Cl, Br o I;

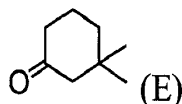
(g) combinar un cloroformiato de alquilo C_1 a C_{12} o un dicarbonato de di-(alquilo C_1 a C_{12}) con el producto de la etapa (f), para proporcionar el compuesto de fórmula (C).

5 16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que en la etapa (f), R^1 es isopropilo.

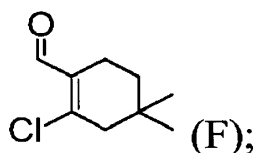
17. El procedimiento según la reivindicación 15 o 16, en el que en la etapa (f), R es terc-butilo y el dicarbonato de di-(alquilo C_1 a C_{12}) es dicarbonato de di-terc-butilo.

10 18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el procedimiento comprende además:

(h) combinar un compuesto de fórmula (E):

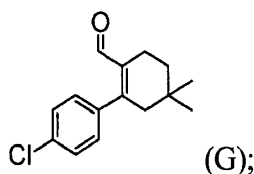


con dimetilformamida y $POCl_3$ para proporcionar un compuesto de fórmula (F):



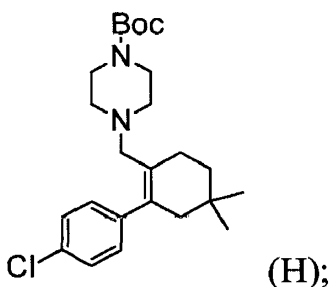
15

(i) combinar el compuesto de fórmula (F) con una fuente de paladio y ácido 4-clorofenilborónico en un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula (G):



20

(j) combinar el compuesto de fórmula (G) con BOC-piperacina y triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula (H):



y

(k) combinar el compuesto de fórmula (H) con ácido clorhídrico para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

- 5 19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que en la etapa (i) la fuente de paladio es Pd(OAc)₂.
20. El procedimiento según la reivindicación 18 o 19, en el que la etapa (i) comprende combinar bromuro de tetrabutilamonio con el compuesto de fórmula (F), la fuente de paladio y ácido 4-clorofenilborónico en el disolvente orgánico.
- 10 21. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en el que la etapa (j) comprende además producir el compuesto de fórmula (H) como un sólido cristalino.
22. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 18-21, en el que la etapa (k) comprende además producir el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino.
- 15 23. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo y neo-butilo.
- 20 24. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23, en el que R es terc-butilo.