

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 309**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)	C07C 311/45	(2006.01)
C07C 215/44	(2006.01)	C07C 317/38	(2006.01)
C07C 217/52	(2006.01)		
C07C 219/24	(2006.01)		
C07D 211/96	(2006.01)		
C07D 213/89	(2006.01)		
C07D 241/50	(2006.01)		
C07D 295/22	(2006.01)		
C07D 471/08	(2006.01)		
C07B 45/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008** **E 12172365 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018** **EP 2540727**

54 Título: **Reactivo sulfamoiante**

30 Prioridad:

02.08.2007 US 963008 P
25.01.2008 US 62378 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2018

73 Titular/es:

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

ELLIOT, ERIC L.;
LANGSTON, MARIANNE;
MCCUBBIN, QUENTIN J. y
ZHU, LEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 684 309 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

Reactivo sulfamoiante

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procesos para la síntesis de inhibidores de enzimas de activación de E1 e intermedios útiles en dichos procesos.

10 Antecedentes de la invención

La modificación postraduccional de proteínas por moléculas similares a ubiquitina (ubls) es un proceso regulatorio importante dentro de las células, que desempeña papeles clave en el control de muchos procesos biológicos, incluida la división celular, la señalización celular y la respuesta inmune. Las ubls son proteínas pequeñas que se unen covalentemente a una lisina en una proteína diana mediante un enlace isopeptídico con una glicina C-terminal de la ubl. La molécula de tipo ubiquitina altera la superficie molecular de la proteína diana y puede afectar a propiedades tales como las interacciones proteína-proteína, la actividad enzimática, la estabilidad y la localización celular de la diana.

20 La ubiquitina y otras ubls son activadas por una enzima E1 específica que cataliza la formación de un intermedio acil-adenilato con la glicina C-terminal de la ubl. La molécula de ubl activada a continuación se transfiere al resto de cisteína catalítica dentro de la enzima E1 mediante la formación de un intermedio de enlace tioéster. El intermedio E1-ubl y E2 se asocian, dando como resultado un intercambio tioéster en el que la ubl se transfiere a la cisteína del sitio activo del E2. La ubl a continuación se conjuga con la proteína diana, directamente o junto con una ligasa E3, a través de la formación de enlace isopeptídico con el grupo amino de una cadena lateral de lisina en la proteína diana.

El direccionamiento de las enzimas de activación de E1 brinda una oportunidad única para interferir con una variedad de vías bioquímicas importantes para mantener la integridad de la división celular y la señalización celular. Las enzimas de activación de E1 funcionan en la primera etapa de las vías de conjugación de ubl; por lo tanto, la inhibición de una enzima de activación de E1 modulará específicamente las consecuencias biológicas aguas abajo de la modificación de ubl. Como tal, la inhibición de estas enzimas de activación y la inhibición resultante de los efectos aguas abajo de la conjugación de ubl, representa un método para interferir con la integridad de la división celular, la señalización celular y varios aspectos de la fisiología celular que son importantes para los mecanismos de la enfermedad. Por lo tanto, enzimas E1 tales como UAE, NAE y SAE, como reguladoras de diversas funciones celulares, son dianas terapéuticas potencialmente importantes para la identificación de nuevos enfoques para el tratamiento de enfermedades y trastornos.

Langston S. et al., en la solicitud de patente Número de serie de los EE.UU. 11/700.614 describe compuestos que son inhibidores efectivos de enzimas de activación de E1, particularmente NAE. Los compuestos son útiles para inhibir la actividad de E1 in vitro e in vivo y son útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, particularmente el cáncer, y otros trastornos asociados con la actividad de E1. Una clase de compuestos descritos en Langston et al., son ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il} ciclopentil) sulfamatos de metilo 4-sustituídos. La síntesis química eficiente de estos compuestos puede ser un desafío debido a los múltiples centros estereogénicos en estos compuestos. Existe, por lo tanto, la necesidad de procesos adicionales para la preparación de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il} ciclopentil) sulfamatos de metilo 4-sustituídos. Nicolaou K.C. et al. (Chem. Eur. J., 10 (22), 5581-5606) describe el uso del reactivo de Burgess (hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiltrietilamonio, sal interna) en una serie de tareas sintéticas no deshidratantes.

50 Descripción de la invención

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$, en la que:

55 X es una amina terciaria seleccionada del grupo que consiste en trietilendiamina, diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) y esparteína;

R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$;

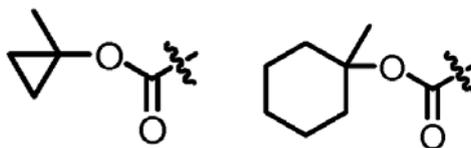
cada R^v se selecciona independientemente entre alifático C_{1-10} , arilo o hidrógeno;

60 R^w es alifático C_{1-10} o arilo;

o un R^v es alifático C_{1-10} ; y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} .

65 En algunas realizaciones, X es trietilendiamina.

5 En algunas realizaciones, R^w es metilo o fenilo. En algunas realizaciones, cada R^v es independientemente metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo o fenilo. En algunas otras realizaciones, cada R^v es independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^u se selecciona del grupo $-C(O)OCMe_3$, $-C(O)OCH_2Ph$, $-C(O)OC(Me)_2Ph$, $-C(O)OCH(Me)Ph$, $C(O)OC(Me)_2Et$, $-C(O)OC(Et)_2Ph$, $-C(C)OC(octil)_2Ph$, $C(O)OC(Me)_2Et$, $-C(O)OC(Et)_2Ph$, $-C(C)OC(octil)_2Ph$,



, y .

10 En algunas realizaciones, R^u es $-C(O)OCMe_3$. En algunas otras realizaciones, R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, un R^v es alifático C_{1-10} , y el otro R^v se toma junto con R^w para formar ciclopropilo o ciclohexilo.

En algunas realizaciones, X es trietilendiamina y R^u es $-C(O)OCMe_3$.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un complejo que comprende un compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$ como se define en la presente memoria y la sal de clorhidrato de X.

20 En algunas realizaciones, la relación del compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es inferior a uno. En algunas otras realizaciones, la relación del compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es de aproximadamente uno. En aún algunas otras realizaciones, la relación del compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es superior a uno.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la formación de un compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$, en la que R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, que comprende las etapas:

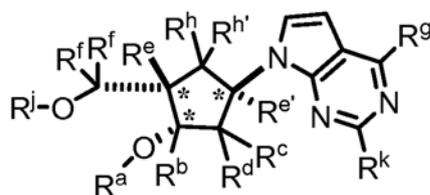
25 I-E) tratar $(R^w)(R^v)_2C-OH$ con clorosulfonilisocianato;

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

30 III-E) aislar el reactivo de sulfamoiación $R^uN^-S(O)_2X^+$;

en la que R^v , R^w y X son como se definen en el presente documento.

En el presente documento también se describe un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo; en la que:

40 las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica relativa;

R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intermedios forman un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intermedios forman un grupo protector de diol cíclico;

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

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

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

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

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

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

5 R^g es cloro, flúor, yodo o bromo;

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

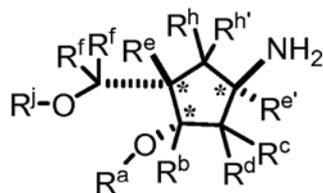
10 $R^{h'}$ es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

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

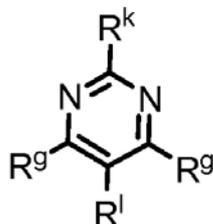
15 R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

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

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



(II)



(III)

25 en las que:

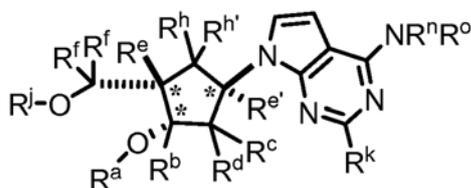
las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica relativa;

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

35 R^l es $-CH_2CHO$ o $-CH_2CH(OR^1)_2$; y

cada R^1 es independientemente alifático C_{1-6} , o dos R^1 se toman junto con los átomos intermedios de oxígeno y carbono para formar un resto acetal cíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

40 El proceso puede comprender además la etapa:
c) tratar el compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula HNR^nR^o para formar un compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo;



(V)

45

en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica relativa;

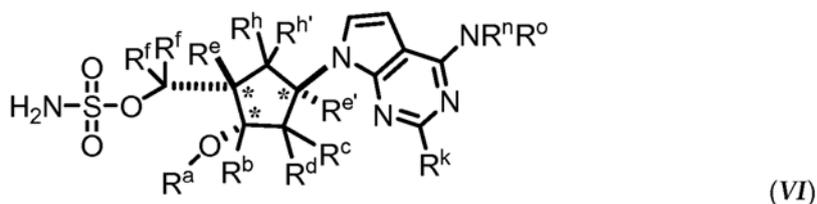
5 cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , $R^{h'}$, R^j , R^k y R^m en la fórmula (V) es como se define en la fórmula (I);

R^n es H o alifático C_{1-4} ; y

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

El proceso puede comprender además la etapa:

15 d) sulfamoiar un compuesto de fórmula (V), en la que R^j es hidrógeno para formar un compuesto de fórmula (VI), o una sal del mismo;

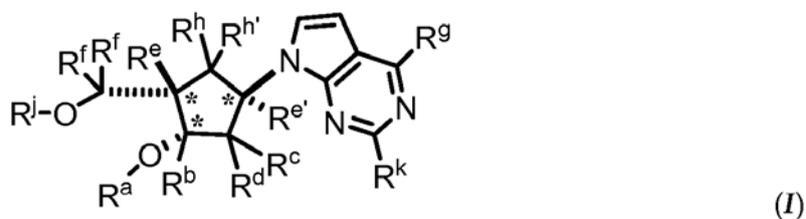


en la que:

20 las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica relativa;

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

En el presente documento también se describe otro proceso para formar un compuesto de fórmula (I):



30 o una sal del mismo; en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica relativa;

35 R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intermedios forman un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intermedios forman un grupo protector de diol cíclico;

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

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

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

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

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

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

R^g es cloro, flúor, yodo o bromo;

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

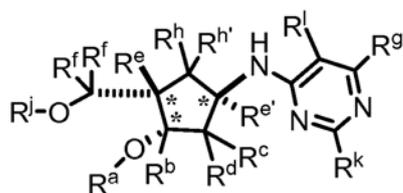
$R^{h'}$ es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

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

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

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

dicho proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

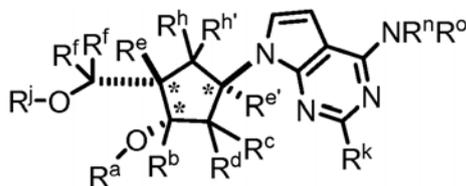
con un ácido para formar el compuesto de fórmula (I), en la que:

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

R^1 es $-CH_2CH(OR^1)_2$; y

25 cada R^1 es independientemente alifático C_{1-6} , o dos R^1 se toman junto con los átomos intermedios de oxígeno y carbono para formar un resto acetal cíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

En el presente documento también se describe un proceso para formar un compuesto de fórmula (V):



(V)

30 o una sal del mismo; en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica relativa;

35 R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intermedios forman un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intermedios forman un grupo protector de diol cíclico;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

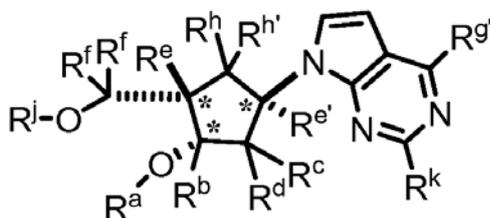
R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

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

R^n es H o alifático C_{1-4} ;

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

dicho proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (Ia):



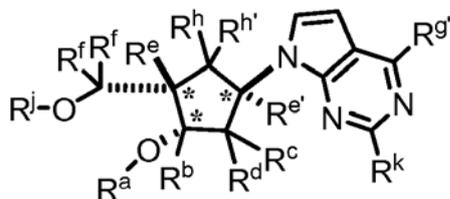
(Ia)

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

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

$R^{g'}$ es un grupo saliente.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal del mismo; en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica absoluta;

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

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

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

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

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

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

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

$R^{g'}$ es un grupo saliente;

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

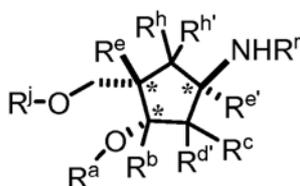
$R^{h'}$ es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

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

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

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

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula (IIa):



(IIa)

15

o una sal del mismo; en la que:

20

las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica absoluta;

25

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

35

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

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

30

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

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

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

35

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

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

40

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

45

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

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

50

Los compuestos y procesos de esta invención y divulgación incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las descripciones detalladas de los procesos y compuestos dados a continuación.

55

Los términos utilizados en este documento tendrán los siguientes significados definidos, a menos que se indique lo contrario.

60

Como se usa en la presente memoria, el término "E1", "enzima E1" o "enzima de activación de E1" se refiere a cualquiera de una familia de enzimas de activación dependientes de ATP involucradas en la activación o promoción de la conjugación de la ubiquitina o moléculas similares a la ubiquitina (colectivamente "ubl") a moléculas diana. Las enzimas de activación de E1 funcionan a través de una adenilación/formación intermedia de tioéster para transferir la ubl apropiada a la enzima de conjugación E2 respectiva a través de una reacción de transtiolación. La activación resultante de ubl-E2 promueve la conjugación final de la ubl a una proteína diana. Una variedad de proteínas celulares que desempeñan un papel en la señalización celular, el ciclo celular y la renovación de proteínas son

5 sustratos para la conjugación de ubl que se regula a través de las enzimas de activación de E1 (por ejemplo, NAE, UAE, SAE). A menos que se indique lo contrario por el contexto, el término "enzima E1" se refiere a cualquier proteína enzimática de activación de E1, que incluye, sin limitación, la enzima de activación nedd8 (NAE (APPBP1/Uba3)), la enzima de activación de ubiquitina (UAE (Uba1)), la enzima de activación de sumo (SAE (Aos1/Uba2)), o enzima de activación de ISG15 (Ube1L), preferiblemente NAE, SAE o UAE humanas, y más preferiblemente NAE.

10 El término "inhibidor de la enzima E1" o "inhibidor enzimático de E1" se usa para indicar un compuesto que tiene una estructura como se define en el presente documento, que es capaz de interactuar con una enzima E1 e inhibir su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de E1 significa reducir la capacidad de una enzima E1 para activar la conjugación de ubiquitina (ubl) a un péptido o proteína sustrato (por ejemplo, ubiquitinación, neddilación, sumoilación).

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

20 Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", usados solos o como parte de un resto mayor, se refieren a un grupo alifático de cadena lineal y ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Para los fines de la presente invención, el término "alquilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula es un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir insaturación en otros átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo y hexilo.

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

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

40 El término "cicloalifático", utilizado solo o como parte de un resto mayor, se refiere a un sistema de anillo alifático cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de aproximadamente 3 a 14 miembros, en el que el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico puente o condensado que tiene 6-12, 6-10, o 6-8 átomos de carbono en el anillo, en el que cualquier anillo individual en el sistema de anillo bicíclico tiene 3-8 miembros.

45 En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes sobre el anillo cicloalifático, tomados junto con los átomos del anillo intermedio, forman un anillo aromático condensado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos que están condensados a uno o más anillos de arilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalinilo, decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático. El término "cicloalifático" se puede usar indistintamente con los términos "carbociclo", "carbociclilo", o "carbocíclico".

50 Los términos "arilo" y "ar-", utilizados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refieren a un hidrocarburo aromático C₆ a C₁₄, que comprende de uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el anillo de arilo, tomados junto con los átomos del anillo intermedio, forman un anillo aromático condensado opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros o de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, el término "arilo", como se usa en el presente documento, incluye grupos en los que un anillo aromático se condensa con uno o más anillos heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo, donde el radical o punto de fijación está en el anillo aromático. Ejemplos no limitantes de dichos sistemas de anillo condensado incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico. El

término "arilo" se puede usar indistintamente con los términos "grupo arilo", "resto arilo" y "anillo de arilo".

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

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

Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto monocíclico estable de 3 a 7 miembros, o a un resto heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros condensado o de 6 a 10 miembros puente que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o ⁺NR (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable, y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinucidinilo.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, tomados junto con los átomos del anillo intermedio, forman un anillo aromático condensado de 5 a 6 miembros o un anillo aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, en este documento los términos "heterociclo", "heterocíclico", "anillo de heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente, e incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico se condensa con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "heterocíclicualquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en el que las porciones de alquilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidas independientemente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble enlace o triple enlace entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en este documento.

Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alqueno o alcoxi, como puede ser el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como se usa en este documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático en el que el halógeno es flúor. Los ejemplos no limitantes de fluoroalifáticos incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃ y -CF₂CF₃.

El término "grupo enlazador" o "enlazador" significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores normalmente comprenden un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como -NH-, -CH₂-, -

C(O)-, -C(O)NH-, o una cadena de átomos, tal como una cadena de alquileo. La masa molecular de un enlazador normalmente está en el intervalo de aproximadamente 14 a 200, preferiblemente en el intervalo de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. En algunas realizaciones, el enlazador es una cadena de alquileo C₁₋₆.

El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en el que n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alquileo también puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

Una cadena de alquileo también puede estar interrumpida opcionalmente por un grupo funcional. Una cadena de alquileo está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad interna de metileno se reemplaza con el grupo funcional. Los ejemplos de "grupos funcionales interruptores" adecuados incluyen -C(R⁺)=C(R⁺)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁺)-, -N(R⁺)-, -N(R⁺)CO-, -N(R⁺)C(O)N(R⁺)-, -N(R⁺)CO₂-, -C(O)N(R⁺)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁺)-, -C(NR⁺)=N-, -C(OR⁺)=N-, -N(R⁺)-N(R⁺)-, o -N(R⁺)S(O)₂-. Cada R⁺, independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos R⁺ sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5-8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S. Cada R* independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido.

Ejemplos de cadenas de alquileo C₃₋₆ que han sido "interrumpidas" con -O- incluyen -CH₂OCH₂-, -CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O(CH₂)-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂-, y -(CH₂)₄O(CH₂)-. Otros ejemplos de cadenas de alquileo que se "interrumpen" con grupos funcionales incluyen -CH₂ZCH₂-, -CH₂Z(CH₂)₂-, -CH₂Z(CH₂)₃-, -CH₂Z(CH₂)₄-, -(CH₂)₂ZCH₂-, -(CH₂)₂Z(CH₂)₂-, -(CH₂)₂Z(CH₂)₃-, -(CH₂)₃Z(CH₂)-, -(CH₂)₃Z(CH₂)₂- y -(CH₂)₄Z(CH₂)-, en las que Z es uno de los grupos funcionales "interruptores" enumerados anteriormente.

Un experto en la materia reconocerá que cuando una cadena de alquileo que tiene una interrupción está unida a un grupo funcional, ciertas combinaciones no son suficientemente estables para un uso farmacéutico. Solo están dentro del alcance de la presente invención compuestos estables o químicamente viables. Un compuesto estable o químicamente viable es uno en el que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, por lo menos durante una semana, o un compuesto que mantiene su integridad el tiempo suficiente para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente.

El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que un radical hidrógeno del resto designado se reemplaza con el radical de un sustituyente específico, con la condición de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente viable. La frase "uno o más sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un número de sustituyentes que es igual a uno hasta el número máximo de sustituyentes posibles en función del número de sitios de enlace disponibles, siempre que sean cumplan las condiciones de estabilidad y viabilidad química anteriores. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento, el término "seleccionado independientemente" significa que se pueden seleccionar los mismos valores o diferentes para múltiples instancias de una variable dada en un compuesto único.

Un grupo arilo (que incluye el resto arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye el resto heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo-, -NO₂-, -CN-, -R*, -C(R⁺)=C(R⁺)₂-, -C≡CR*, -O*, -SR^o-, -S(O)R^o-, -SO₂R^o-, -SO₃R^o-, -SO₂N(R⁺)₂-, -N(R⁺)₂-, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺)₂-, -NR⁺CO₂R^o-, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂-, -OC(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂-, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂-, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂-, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂-, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂-, -NR⁺SO₂R^o-, -NR⁺SO₂N(R⁺)₂-, -P(O)(R⁺)₂-, -P(O)(OR⁺)₂-, -OP(O)-OR* y -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂-, en las que R^o es un grupo alifático o arilo opcionalmente sustituido, y R⁺ y R* son como se definen anteriormente, o dos sustituyentes adyacentes, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-3 átomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, sin limitación, los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: =O, =S, =C(R⁺)₂, =N-N(R⁺)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R^o, =N-NHSO₂R^o, o

=NR*, donde cada R* y R°° es como se ha definido anteriormente.

Sustituyentes adecuados en el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R* -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, y -NR*SO₂R*; en el que cada R* es como se ha definido anteriormente.

El término "aproximadamente" se utiliza en la presente invención para significar en torno a, en la región de, cerca, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se usa en este documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una variación del 10 %.

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

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de la invención.

También será evidente para un experto en la materia que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas de dichas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. A menos que se defina expresamente la configuración estereoquímica, las estructuras representadas en este documento pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula (VI) en la que R^c es -OH pueden tener configuración R o S en el átomo de carbono que lleva R^c. Tanto el isómero estereoquímico R como el S, así como todas sus mezclas, están incluidos dentro del alcance de la invención.

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

En los compuestos de fórmula (I)-(VI), las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con asterisco indican una estereoquímica relativa, a menos que se indique expresamente que representa una estereoquímica absoluta. Preferiblemente, la pureza diastereomérica del compuesto es de al menos el 80 %, más preferiblemente de al menos el 90 %, aún más preferiblemente de al menos el 95 %, y lo más preferiblemente de al menos el 99 %. Como se usa en el presente documento, el término "pureza diastereomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica relativa representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total de todos los diastereómeros presentes.

En algunas realizaciones, las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con un asterisco indican una estereoquímica absoluta y relativa. Preferiblemente, la pureza enantiomérica del compuesto es de al menos el 80 %, más preferiblemente de al menos el 90 %, aún más preferiblemente de al menos el 95 %, y lo más preferiblemente de al menos el 99 %. Como se usa en el presente documento, el término "pureza enantiomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica absoluta representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto representado y su enantiómero.

Los métodos para determinar la pureza diastereomérica y enantiomérica son bien conocidos en la técnica. La pureza diastereomérica puede determinarse mediante cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y sus diastereómeros. Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, sin limitación, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía de gases (GC) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). De forma similar, la pureza enantiomérica puede determinarse mediante cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y su enantiómero. Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, sin limitación, GC o HPLC usando un material de relleno de columna quiral. Los enantiómeros también pueden distinguirse por GC o HPLC usando un material de relleno de columna quiral si se deriva primero con un agente de derivación ópticamente enriquecido, por ejemplo, ácido de Mosher. De manera similar, los enantiómeros también pueden distinguirse por RMN si se derivan primero con un agente de derivación ópticamente enriquecido.

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

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector lábil a los ácidos" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a las condiciones de reacción a las que se someterá el sustrato protegido, y iii) es extraíble de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional en condiciones ácidas que son compatibles con otras funcionalidades presentes en el sustrato. Los grupos amina e hidroxilo se encuentran entre los grupos funcionales que pueden estar protegidos con un grupo protector lábil a los ácidos.

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

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

Los procesos y compuestos de la presente invención y divulgación se ilustran adicionalmente mediante las descripciones detalladas y los ejemplos ilustrativos dados a continuación.

En el presente documento se describe un proceso para formar un compuesto de fórmula (I) combinando un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III). R^1 puede ser $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$, y cada R^1 puede ser independientemente alifático C_{1-6} , o dos R^1 pueden tomarse junto con los átomos intermedios de oxígeno y carbono para formar un resto acetal cíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el proceso comprende las etapas:

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

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

La etapa a) implica una reacción de desplazamiento nucleófilo entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) para formar compuestos de fórmula (IV). Los compuestos de fórmula (IV) se pueden convertir a continuación en compuestos de fórmula (I) sin aislamiento mediante las condiciones de la etapa b). Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) pueden aislarse y/o purificarse por métodos conocidos por los expertos en la materia y convertirse en compuestos de fórmula (I) en una reacción separada. (Véase J. A. Secrist et al., *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 534-536; R. B. Talekar y R. H. Wightman *Tetrahedron*, 1997, 53, 3831-3842). La etapa b) implica el tratamiento con un ácido, que da lugar a la eliminación catalizada por ácido de los grupos acetales junto con la ciclación para formar el sistema de anillo 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-ilo.

La etapa a) se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de una base tal como una base de un metal alcalinotérreo o una base de amina orgánica. Ejemplos de una base de un metal alcalinotérreo incluyen, sin limitación, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidruro de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de potasio y terc-butóxido de sodio. Otras bases de metales alcalinotérreos incluyen, sin limitación, carbonato de cesio e hidróxido de cesio. Las bases de aminas orgánicas incluyen, sin limitación, trietilaminas, aminas cíclicas, piridinas y piridinas sustituidas. Ejemplos de estas incluyen, sin limitación, trietilamina, trietilendiamina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, di-terc-butilpiridina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, tetrametilguanidina, diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano, 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno y N,N'-diisopropiletilamina. Otras bases de aminas orgánicas incluyen, sin limitación, 1-azabicyclo [2.2.2] octano, tributilamina y tripropilamina. Preferiblemente, la base utilizada en la etapa a) se selecciona entre carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, N,N'-diisopropiletilamina, piridina y 2,6-lutidina.

El tratamiento de la etapa a) se puede realizar a temperatura ambiente o temperatura de reacción elevada, aunque las temperaturas elevadas pueden dar como resultado tiempos de reacción más cortos. La selección de una

temperatura de reacción y un tiempo de reacción apropiados dependerán en gran medida de la base y el disolvente utilizados. Un experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y un tiempo de reacción adecuados en función de las condiciones de reacción que se utilicen.

5 La etapa a) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 20 °C, 45 °C o 60 °C. La etapa a) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción no superiores a 120 °C, 105 °C o 90 °C. Cualquier intervalo que abarque estas altas y bajas temperaturas se incluye dentro del alcance de la divulgación. La etapa a) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 105 °C, o de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C.

15 El ácido utilizado en la etapa b) es un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico. Preferiblemente, el ácido en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido tricloroacético, ácido acético y ácido fórmico.

20 El tratamiento de la etapa b) se realiza preferiblemente a temperatura de reacción elevada o temperatura ambiente, aunque temperaturas elevadas pueden dar como resultado tiempos de reacción más cortos. La selección de una temperatura de reacción y un tiempo de reacción apropiados dependerán en gran medida del ácido y el disolvente utilizados. Un experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y un tiempo de reacción adecuados en función de las condiciones de reacción que se utilicen.

25 La etapa b) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 20 °C, 40 °C o 50 °C. La etapa b) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción no superiores a aproximadamente 90 °C, 70 °C, 60 °C o 50 °C. Cualquier intervalo que abarque estas altas y bajas temperaturas se incluye dentro del alcance de la divulgación. La etapa b) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, o la etapa b) preferiblemente se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 60 °C.

35 La etapa a) y la etapa b) se pueden llevar a cabo independientemente en un disolvente o diluyente que comprende uno o más de etanol, isopropanol, sec-butanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, anisol, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos. Cada una de las etapas a) y b) se puede llevar a cabo en un disolvente que comprende etanol acuoso, isopropanol acuoso, sec-butanol acuoso, tetrahidrofurano acuoso, 1,4-dioxano acuoso o mezclas de los mismos. Cada una de las etapas a) y b) se puede llevar a cabo en un disolvente que comprende etanol, isopropanol, sec-butanol, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o una mezcla de los mismos.

45 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción puede dejarse enfriar a temperatura ambiente, concentrarse y a continuación añadirse a una solución acuosa, después de lo cual el producto resultante puede recogerse por filtración y secarse. La mezcla de reacción concentrada puede añadirse a agua, o la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa de cloruro de sodio, o la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa básica para neutralizar el ácido introducido en la etapa b). Los ejemplos de solución básica acuosa incluyen, sin limitación, carbonato de sodio acuoso, carbonato de potasio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso.

50 Preferiblemente, el proceso que comprende las etapas a) y b) para formar compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es -CH₂CH(OR¹)₂ se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

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

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

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

60 (iv) el ácido en la etapa b) es ácido clorhídrico;

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

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

5 Cuando R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$, los compuestos de fórmula (IV) pueden aislarse y opcionalmente purificarse por métodos conocidos por los expertos en la materia y convertirse en compuestos de fórmula (I) en una reacción separada. Las condiciones pueden ser como se ha descrito anteriormente para la etapa b). Preferiblemente, el proceso para formar el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (IV), en la que R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$, se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

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

10 (ii) el ácido es ácido clorhídrico; y

(iii) el tratamiento se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $60\text{ }^\circ\text{C}$.

15 En el presente documento también se describe que el proceso para formar un compuesto de fórmula (I) puede comprender tratar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en la que R^1 es $-\text{CH}_2\text{CHO}$, en presencia de una base. La combinación de compuestos de fórmula (II) y fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (I) se produce en una sola etapa, la etapa aa):

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

20 Las bases, disolventes y temperaturas de reacción adecuadas y preferidas para la etapa aa) son como se ha descrito anteriormente para la etapa a).

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

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

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

(iii) el tratamiento de la etapa aa) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente $60\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $90\text{ }^\circ\text{C}$.

35 Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se puede dejar enfriar a temperatura ambiente, se concentra y a continuación se añade a una solución acuosa, después de lo cual el producto resultante puede recogerse por filtración y secarse. La mezcla de reacción concentrada puede añadirse a agua, o la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa de cloruro de sodio, o la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa básica. Los ejemplos de solución básica acuosa incluyen, sin limitación, carbonato de sodio acuoso, carbonato de potasio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso.

40 El proceso descrito anteriormente puede comprender además la etapa c) tratar el compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula HNR^nR^o para formar un compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo.

45 La etapa c) se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un ácido o una base. La base puede ser una base de un metal alcalinotérreo o una base de amina orgánica. Los ejemplos de dichas bases se describen anteriormente para la etapa a). Preferiblemente, la base en la etapa c) se selecciona entre carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y 2,6-lutidina. La base se puede usar en cantidades equimolares, en exceso o, si corresponde, como disolvente para la reacción.

50 El tratamiento de la etapa c) se puede llevar a cabo en un disolvente o diluyente que contenga uno o más de etanol, isopropanol, sec-butanol, n-butanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, anisol, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, diglima o mezclas de los mismos. La etapa c) se puede llevar a cabo en agua, o una mezcla de disolventes acuosos que comprende uno o más de los disolventes enumerados anteriormente. La etapa c) se puede llevar a cabo sin un disolvente o diluyente empleando un exceso de la amina HNR^nR^o . El tratamiento de la etapa c) se puede llevar a cabo en un disolvente o diluyente que compromete uno o más de tolueno, anisol, N,N'-dimetilformamida, sec-butanol, diglima, dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona.

55 El tratamiento de la etapa c) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción ambientales o elevadas. El tratamiento de la etapa c) se puede realizar en condiciones de irradiación de microondas. La selección de una temperatura de reacción y un tiempo de reacción apropiados dependerán en gran medida de la base y el disolvente utilizados. Un experto en la materia podrá seleccionar una temperatura de reacción y un tiempo de reacción adecuados en función de las condiciones de reacción que se utilicen.

La etapa c) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 50 °C, 90 °C o 130 °C. La etapa c) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción no superiores a aproximadamente 160 °C o 145 °C. Dentro del alcance de la divulgación se incluye cualquier intervalo que abarque estas temperaturas de reacción altas y bajas. La etapa c) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 145 °C, o de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 145 °C.

El tratamiento de la etapa c) se puede realizar opcionalmente bajo una presión de reacción elevada. Un experto en la materia podrá seleccionar una presión de reacción adecuada en función de las condiciones de reacción que se utilicen. La etapa c) se puede llevar a cabo a presiones de reacción de al menos aproximadamente 50 psi (345 kPa) o 70 psi (483 kPa). La etapa c) se puede llevar a cabo a presiones de reacción no superiores a aproximadamente 120 psi (827 kPa) o 110 psi (758 kPa). Dentro del alcance de la divulgación se incluyen cualquiera de los intervalos que abarquen estas presiones de reacción altas y bajas. Si se emplea una presión de reacción elevada en la etapa c), se realiza preferiblemente a presiones de reacción en el intervalo de aproximadamente 50 psi (345 kPa) a aproximadamente 120 psi (827 kPa), o de aproximadamente 70 psi (483 kPa) a aproximadamente 110 psi (758 kPa). Si se emplea una presión de reacción elevada en la etapa c), está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 70 psi (483 kPa) a aproximadamente 100 psi (689 kPa).

Después de completar la etapa c), la mezcla de reacción puede enfriarse a temperatura y presión ambiente y extraerse con un disolvente como acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tolueno o terc-butil metil éter. Una vez completada la etapa c), la mezcla de reacción puede enfriarse a temperatura y presión ambiente, concentrarse y añadirse directamente al agua o a un disolvente tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, acetona, acetato de isopropilo, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tolueno, terc-butil metil éter, dietil éter o acetonitrilo para efectuar la precipitación del producto. El producto a continuación puede recogerse por filtración y secarse.

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

(i) dicha base de la etapa c) es N,N'-diisopropiletilamina;

(ii) el tratamiento de la etapa c) se lleva a cabo en sec-butanol;

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

(iv) el tratamiento de la etapa c) se realiza a una presión de reacción en el intervalo de aproximadamente 70 psi (483 kPa) a aproximadamente 100 psi (689 kPa).

En el presente documento también se describe un proceso para la formación de un compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente, que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (Ia) como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula HNR^nR^o . R^g puede ser halo, $-\text{O}-\text{R}^s$, $-\text{S}-\text{R}^t$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^t$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^t$; en la que R^s es alifático C_{1-4} , alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonilo opcionalmente sustituido y R^t es C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^g es $-\text{O}-\text{R}^s$, $-\text{S}-\text{R}^t$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^t$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^t$ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) por métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, R^g en un compuesto de fórmula (I) puede desplazarse con un alcóxido o un tiol para generar compuestos de fórmula (Ia) en la que R^g es $-\text{O}-\text{R}^s$, $-\text{S}-\text{R}^t$, en la que R^s es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido o R^t es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. Los compuestos en los que R^g es $-\text{S}-\text{R}^t$ se pueden oxidar adicionalmente para generar compuestos en los que R^g es $-\text{S}(\text{O})\text{R}^t$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^t$.

Para generar compuestos de fórmula (Ia), en la que R^g es $-\text{O}-\text{R}^s$ cuando R^s es alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo o arilsulfonilo opcionalmente sustituido, R^g en el compuesto de fórmula (I) debe convertirse primero en un grupo hidroxilo, seguido de tratamiento con el cloruro o anhídrido de sulfonilo apropiado. La conversión de R^g en el grupo hidroxilo se puede realizar directamente mediante tratamiento en condiciones básicas tales como NaOH, o alternativamente en un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^g es $-\text{OCH}_3$, que puede hidrolizarse al alcohol correspondiente por tratamiento con NaOH acuoso o cloruro de trimetilsililo/yoduro de sodio.

El desplazamiento de R^g en los compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de una base tal como una base de un metal alcalinotérreo o una base de amina orgánica. Los ejemplos de bases adecuadas se describen anteriormente para la etapa c). La base se puede usar en una cantidad equimolar, en exceso o, si corresponde, como disolvente para la reacción.

El desplazamiento de R^g en los compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados se describen

anteriormente para la etapa c). El desplazamiento de R^g se puede llevar a cabo sin un disolvente o diluyente empleando un exceso de la amina HNR^nR^o .

5 El desplazamiento de R^g en los compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción ambientales o elevadas. Las temperaturas adecuadas y los intervalos de temperaturas son como se ha descrito anteriormente para la etapa c).

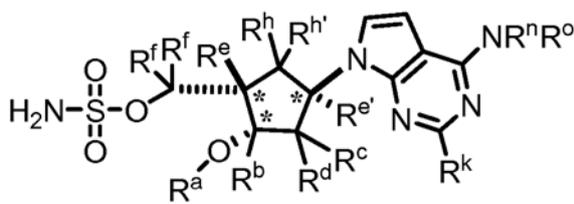
10 El desplazamiento de R^g en los compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o se puede realizar opcionalmente bajo una presión de reacción elevada. Las presiones y los intervalos de presiones adecuados son como se ha descrito anteriormente para la etapa c).

15 El desplazamiento de R^g en los compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o también se puede llevar a cabo en presencia de un sistema catalítico/ligando de paladio. Los sistemas catalíticos metálicos adecuados son tales como los descritos en Prim D. et al. Tetrahedron, 2002, 58, 20412 y Gunda P. et al. Angew. Chem. Intl. Ed., 2004, 43, 6372. Las bases adecuadas incluyen, sin limitación, terc-butóxido de sodio, carbonato de cesio y K_3PO_4 . Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, tolueno, 1,4-dioxano, terc-butanol y mezclas de los mismos.

20 Cuando se emplea un sistema catalítico/ligando de paladio, R^g puede ser cloruro, bromuro, yoduro, triflato u $-OR^s$ donde R^s es arilsulfonilo opcionalmente sustituido. En ciertos casos, R^g puede ser cloruro, bromuro o triflato.

En el presente documento también se describe que el proceso además puede comprender la etapa:

d) sulfamoilar un compuesto de fórmula (V), en la que R^l es hidrógeno, para formar un compuesto de fórmula (VI), o una sal del mismo;



(VI)

25

en la que:

30 las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones del asterisco indican una estereoquímica relativa; y

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

35 Los compuestos de fórmula (VI), que son inhibidores efectivos de enzimas de activación de E1, particularmente NAE, se describen en Langston S. et al., Solicitud de patente de EE.UU. n.º de serie 11/700.614.

40 Si R^l en un compuesto de fórmula (V) es distinto de hidrógeno, es decir, si R^l es un grupo protector de hidroxilo, debe eliminarse antes de la conversión a un compuesto de fórmula (VI). La etapa de desprotección se puede llevar a cabo por métodos conocidos por los expertos en la materia.

La etapa d) de sulfamoilación puede comprender las etapas:

45 I-A) tratar una base en un disolvente con una solución de $R^uNHS(O)_2Cl$ en la que R^u es hidrógeno o un grupo protector lábil a los ácidos;

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

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

Las etapas d) I-A), II-A) y III-A) se pueden llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado, que puede ser el mismo o diferente para cada una de las etapas d) I-A), II-A) y III-A). Ejemplos de disolventes adecuados, incluyen, sin limitación, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tolueno, anisol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. Las etapas d) I-A), II-A) y III-A) se pueden llevar a cabo en un disolvente que comprende acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, DME o mezclas de los mismos

55

La base en la etapa d) I-A) es una base de amina orgánica. Los ejemplos de bases de aminas orgánicas incluyen, sin limitación, trietilaminas, piridina y piridinas sustituidas. Ejemplos de estas incluyen, sin limitación, trimetilamina, trietilamina, trietilendiamina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di-terc-butilpiridina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, 1-azabicyclo [2.2.2] octano, tributilamina, tripropilamina, diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano, 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno, esparteína y N,N'-diisopropiletilamina.

En la etapa d) I-A), se puede añadir $R^u\text{NHS}(\text{O})_2\text{Cl}$ al disolvente a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la reacción por debajo de aproximadamente $15\text{ }^\circ\text{C}$; y en la etapa d) II-A), la mezcla de reacción se enfría, preferiblemente entre aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $0\text{ }^\circ\text{C}$, y a continuación el compuesto de fórmula (V) se añade puro o como una solución en un disolvente. La etapa d) I-A) se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, y en la etapa d) II-A), la mezcla de reacción puede enfriarse, preferiblemente entre aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $0\text{ }^\circ\text{C}$, y a continuación el compuesto de fórmula (V) se puede añadir puro o como una solución en un disolvente. La etapa d) I-A) se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, y a continuación el compuesto de fórmula (V) se puede añadir puro o como una solución en un disolvente a temperatura ambiente en la etapa d) II-A). Después de la adición del compuesto de fórmula (V), la mezcla de reacción puede dejarse calentarse a temperatura ambiente.

La etapa d) de sulfamoiación puede comprender las etapas:

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

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

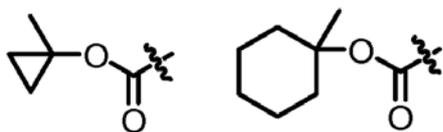
III-B) tratar opcionalmente la mezcla de reacción formada en la etapa II-B) con un ácido.

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

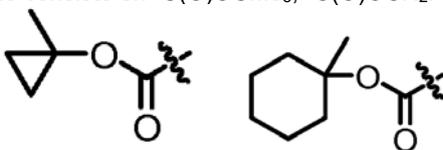
La base en la etapa d) I-B), es una base fuerte. Los ejemplos de bases fuertes incluyen, sin limitación, n-butil-litio, terc-butil-litio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano de potasio, hexametildisilazano de sodio y terc-butóxido de potasio.

En compuestos de fórmula $R^u\text{NHS}(\text{O})_2\text{Cl}$, R^u puede ser hidrógeno o un grupo protector de aminas. R^u puede ser hidrógeno. R^u puede ser un grupo protector lábil a los ácidos. R^u puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Ph})_2$. R^u puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{R}^v)_2(\text{R}^w)$, en la que cada R^v se selecciona independientemente entre alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y R^w es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. R^u puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{R}^v)_2(\text{R}^w)$, en el que cada R^v se selecciona independientemente entre hidrógeno o alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, y R^w es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. R^u puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{R}^v)_2(\text{R}^w)$, en la que un R^v es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido.

R^w puede ser metilo o fenilo. Cada R^v puede ser independientemente metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo o fenilo. Cada R^v puede ser independientemente hidrógeno, metilo o etilo. Un R^v tomado junto con R^w puede ser ciclopropilo o ciclohexilo. R^u puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OCMe}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{Me})_2\text{Ph}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{Et})_2\text{Ph}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{octil})_2\text{Ph}$. R^u puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{Me})\text{Ph}$. R^u puede ser $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{Me})_2\text{Et}$,



R^u se puede seleccionar del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})\text{OCMe}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{Me})\text{Ph}$, $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{Me})_2\text{Et}$,



La etapa d) de sulfamoilación puede comprender las etapas:

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

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

en la que R^u tiene los valores y valores preferidos como se ha descrito anteriormente.

10 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$, en la que X es una amina terciaria seleccionada entre trietilendiamina, diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) y esparteína;

R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$;

15 cada R^v se selecciona independientemente entre alifático C_{1-10} , arilo o hidrógeno;

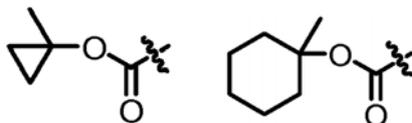
R^w es alifático C_{1-10} o arilo;

o un R^v es alifático C_{1-10} ; y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} .

20 En algunas realizaciones, X es trietilendiamina.

En algunas realizaciones, R^w es metilo o fenilo. En algunas realizaciones, cada R^v es independientemente metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo o fenilo. En algunas otras realizaciones, cada R^v es independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^u se selecciona del grupo $-C(O)OCMe_3$, $-C(O)OCH_2Ph$, $-C(O)OC(Me)_2Ph$, $-C(O)OCH(Me)Ph$, $C(O)OC(Me)_2Et$, $-C(O)OC(Et)_2Ph$, $-C(O)OC(octil)_2Ph$,

25



, y

30 En algunas realizaciones, R^u es $-C(O)OCMe_3$. En algunas otras realizaciones, R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, un R^v es alifático C_{1-10} , y el otro R^v se toma junto con R^w para formar ciclopropilo o ciclohexilo.

En algunas realizaciones, X es trietilendiamina y R^u es $-C(O)OCMe_3$.

35 Las etapas d) I-C) y II-C) se pueden llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados son como se ha descrito anteriormente para las etapas d) I-A), II-A) y III-A).

40 El ácido utilizado en la etapa d) I-C) puede ser un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico.

45 En la etapa d) I-C), el tratamiento se puede llevar a cabo a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C. En la etapa d) I-C), el tratamiento se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. En la etapa d) I-C), la mezcla de reacción puede tratarse con porciones adicionales del reactivo de sulfamoilación y ácido hasta que se complete la reacción. El tratamiento con porciones adicionales se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. El tratamiento con porciones adicionales se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C.

50

La etapa d) de sulfamoilación puede comprender las etapas:

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

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

en la que R^u y X tienen los valores y valores preferidos como se ha descrito anteriormente.

El tratamiento de la etapa d) I-D) puede ocurrir cuando el compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula $R^uN^--S(O)_2X^+$ se mezclan entre sí, y a continuación se añade un disolvente o diluyente adecuado, o el tratamiento de la etapa d) I-D) puede ocurrir cuando el compuesto de fórmula $R^uN^--S(O)_2X^+$ se añade al compuesto de fórmula (V) en un disolvente o diluyente adecuado, o el tratamiento de la etapa d) I-D) puede ocurrir cuando el compuesto de fórmula (V) se añade al compuesto de fórmula $R^uN^--S(O)_2X^+$ en un disolvente o diluyente adecuado.

Las etapas d) I-D) y II-D) se pueden llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado, que puede ser el mismo o diferente para cada una de las etapas d) I-D) y II-D). Los ejemplos de disolventes adecuados son como se ha descrito anteriormente para las etapas d) I-A), II-A) y III-A). Las etapas d) I-D) y II-D) se pueden llevar a cabo en un disolvente que comprende acetonitrilo, N,N'-dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamido, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

El tratamiento de la etapa d) I-D) se realiza preferiblemente a temperatura de reacción elevada o ambiente. Un experto en la materia podrá seleccionar una temperatura de reacción y un tiempo de reacción adecuados en función de las condiciones de reacción que se utilicen.

La etapa d) I-D) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 0 °C, 25 °C o 40 °C. La etapa d) I-D) se puede llevar a cabo a temperaturas de reacción no superiores a 55 °C, 65 °C o 95 °C. Dentro del alcance de la divulgación se incluye cualquier intervalo que abarque estas temperaturas de reacción altas y bajas. La etapa d) I-D) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 95 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C, o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 55 °C.

Preferiblemente, el proceso para formar un compuesto de fórmula (VI) a partir de un compuesto de fórmula (V) que comprende las etapas d) I-D) y II-D) se puede caracterizar por al menos uno de los siguientes elementos distintivos:

- (i) el tratamiento de la etapa d) I-D) se lleva a cabo en acetonitrilo; y
- (ii) el tratamiento de d) I-D) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 55 °C.

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

En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula $R^uN^--S(O)_2X^+$ se aísla antes de su uso en la etapa d) I-C) o la etapa d) I-D). En algunas de dichas realizaciones, la formación del compuesto de fórmula $R^uN^--S(O)_2X^+$, en la que R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, comprende las siguientes etapas:

- I-E) tratar $(R^w)(R^v)_2C-OH$ con clorosulfonilisocianato;
- II-E) tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-E) con X; y
- III-E) aislar el reactivo de sulfamoiación $R^uNS(O)_2-X^+$;

en la que R^v , R^w y X tienen los valores y valores preferidos como se ha descrito anteriormente.

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

En algunas realizaciones, en la etapa I-E) el clorosulfonilisocianato se añade a una solución enfriada de $(R^w)(R^v)_2C-OH$ en un disolvente adecuado a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, en la etapa I-E), se añade $(R^w)(R^v)_2C-OH$ a una solución enfriada del clorosulfonilisocianato en un disolvente adecuado a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C. En algunas realizaciones, en la etapa II-E), se añade X a la mezcla de reacción formada en la etapa I-E), a una a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C. En algunas realizaciones, el reactivo de sulfamoiación se aísla concentrando la mezcla de reacción. En algunas otras realizaciones, el reactivo de sulfamoiación se aísla concentrando la mezcla de reacción de la etapa III-E), y a continuación agitando el resto en un disolvente diferente de manera que se forma un precipitado sólido que puede recogerse por filtración y secarse. En algunas realizaciones, el reactivo de sulfamoiación se aísla directamente en la etapa III-E), por filtración a partir de la mezcla de reacción de la etapa II-E).

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

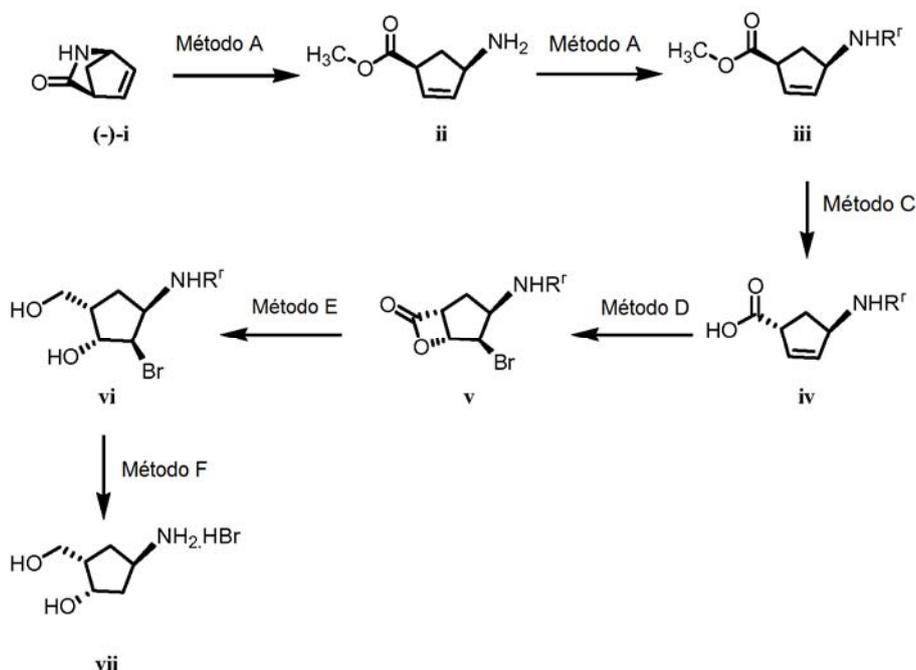
realizaciones, la relación del compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es superior a uno.

- 5 En el presente documento también se describe, cuando R^u es un grupo protector lábil a los ácidos, que la mezcla de reacción puede tratarse con un ácido en la etapa d) III-A) o la etapa d) III-B) o la etapa d) II-C) o la etapa d) II-D). Los ácidos minerales, ácidos de Lewis y ácidos orgánicos son todos adecuados para usar en la reacción. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos de Lewis adecuados incluyen, sin limitación, $SnCl_4$, $(CH_3)_3SiI$, $Mg(ClO_4)_2$, BF_3 , $ZnBr_2$, $Sn(OTf)_2$ y $Ti(OiPr)_4$. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico.

Metodología sintética general

- 15 Los compuestos de fórmula (II), (IIa), (III) y $R^uNHS(O)_2Cl$ se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la materia y/o por referencia a los esquemas que se muestran a continuación y los ejemplos sintéticos que siguen. Las rutas de síntesis ejemplares se exponen en los Esquemas 1, 2 y 3 a continuación, y en los Ejemplos.

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



- 25 Los Esquemas 1 y 2 muestran rutas generales para preparar compuestos de fórmula (IIa), en la que cada uno de R^b , R^d , R^e , R^e , R^h y R^h es hidrógeno. Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de fórmula (IIa) en la que uno o más de R^b , R^d , R^e , R^e , R^h y R^h son distintos de hidrógeno también se pueden preparar por la misma ruta general que comienza con materiales de partida apropiados análogos a i.

- 30 Lactamas tales como (-)-i están disponibles en el mercado, y la conversión de compuestos de fórmula I en aquellos de fórmula iii se realiza por métodos tales como los detallados en el Esquema 1 (véase Smith et al., Tetrahedron, Lett., 2001, 42, 1347). El tratamiento de la lactama i con cloruro de tionilo en metanol proporciona ii que a continuación se protege con un grupo protector de amino adecuado R^f para dar los compuestos de la fórmula iii (Método A). Alternativamente, primero puede ocurrir la protección del grupo amino, seguido de la apertura del anillo catalizada por ácido con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en metanol para dar compuestos de fórmula iii (Método B, véase Bray et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4483). Los compuestos de fórmula iii también sirven como material de partida en la síntesis general alternativa de compuestos de fórmula (IIa) detallados a continuación en el Esquema 2.

- 40 La hidrólisis mediada por bases del éster en compuestos de fórmula III forma compuestos de fórmula iv con epimerización. Esta transformación se puede realizar usando una base apropiada tal como hidróxido de sodio en disolventes apropiados tales como tetrahidrofurano y metanol (Método C). La bromación y lactonización para generar compuestos de fórmula v (Método D) pueden efectuarse por tratamiento de los compuestos de fórmula iv con hidróxido de tetrabutilamonio, seguido de tratamiento con bromo en un disolvente apropiado tal como cloruro de

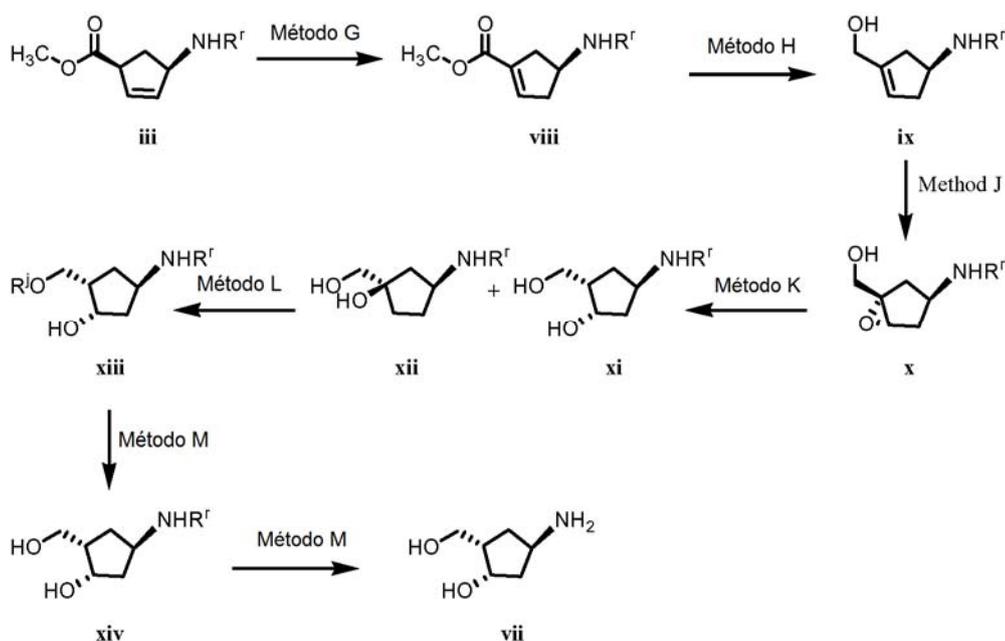
metileno o tetrahidrofurano. Antes del tratamiento con bromo, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura apropiada en el intervalo de aproximadamente 0 °C a -70 °C. La mezcla de reacción se mantiene por debajo de aproximadamente 20 °C durante el transcurso de la reacción. Otros reactivos que se pueden usar en lugar de hidróxido de tetrabutilamonio, antes de la adición de bromo, incluyen, sin limitación, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de potasio, piridina o mezclas de los mismos. Otros disolventes adecuados para esta transformación incluyen, sin limitación, acetato de etilo, metanol, agua, dimetoxietano o mezclas de los mismos.

La reducción de la lactona en compuestos de fórmula v con un agente reductor produce compuestos de fórmula vi (Método E). Los agentes reductores adecuados para esta transformación incluyen tetrahidroborato de litio. Los disolventes apropiados para esta transformación incluyen tetrahidrofurano, dietil éter y similares. La solución de los compuestos de fórmula v generalmente se enfría, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a 0 °C antes de la adición del agente reductor. También se puede emplear un segundo reactivo, tal como, sin limitación, cloruro de cobre o cloruro de paladio además del tetrahidroborato de litio. Otros reactivos adecuados para la transformación de compuestos de fórmula v a los de fórmula vi incluyen hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y borohidruro sódico. Otros disolventes adecuados para esta transformación incluyen isopropanol, metanol y dimetilsulfóxido que pueden contener hasta aproximadamente el 10 % de agua. Otros intervalos de temperaturas adecuados para esta transformación están en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C.

La eliminación del grupo protector R^f y la desbromación en los compuestos de fórmula vi (Método F) proporciona el compuesto vii. Estas transformaciones se pueden conseguir de varias maneras conocidas por los expertos en la materia, dependiendo del grupo protector R^f que se utilice. En algunas realizaciones, R^f es un grupo protector lábil a hidrógeno. En dichas realizaciones, la desprotección y la desbromación se llevan a cabo en una sola etapa. Esto puede incluir el tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente apropiado tal como metanol. Esta transformación produce compuestos de fórmula vii como sus sales de bromhidrato. En otras realizaciones, la eliminación del grupo protector R^f y la desbromación pueden realizarse en etapas separadas. En algunas realizaciones, se pueden generar las sales de clorhidrato de los compuestos de fórmula vii.

Cuando el grupo protector R^f es lábil a los ácidos, después de su eliminación con HBr o HCl, se genera la sal de bromhidrato o clorhidrato del compuesto de fórmula vi, donde R^f es H. Este compuesto a continuación se trata con hidrógeno para conseguir la desbromación y dar el compuesto de fórmula vii. La desbromación se puede realizar utilizando un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado. Los catalizadores adecuados incluyen Pd/C. Las bases adecuadas incluyen, sin limitación, trietilamina, N,N'-diisopropil-etilamina, piridina, hidróxido de tetrabutilamonio e hidrogenocarbonato de sodio. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, alcohol isopropílico y metanol.

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



El esquema 2 detalla una ruta general alternativa para la síntesis de compuestos de fórmula general (IIa) en la que cada uno de R^b, R^d, R^e, R^e, R^h y R^h es hidrógeno. El material de partida iii se puede preparar como se detalla en el Esquema 1 anterior. La conversión de compuestos de fórmula iii a compuestos de fórmula viii se puede realizar

mediante tratamiento con diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (Método G) en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno (véase Bray et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4483).

5 La reducción del grupo éster en compuestos de fórmula viii para dar compuestos de fórmula ix se lleva a cabo por tratamiento con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio o similares en un disolvente apropiado tal como tolueno o tetrahidrofurano (Método H). La solución de los compuestos de fórmula viii generalmente se enfría, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 0 °C antes de la adición del agente reductor.

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

20 La apertura regioespecífica del anillo del epóxido en compuestos de fórmula x para producir compuestos de fórmula xi se puede conseguir mediante el tratamiento de una solución del compuesto de fórmula x con borohidruro sódico y complejo de borano-THF (véase Brown y Yoon J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 2686) en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno (Método K).

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

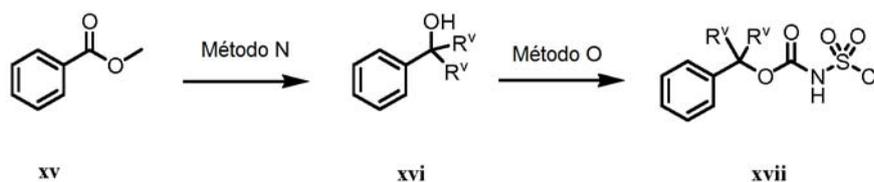
30 Después de la purificación, el grupo protector de sililo se puede eliminar selectivamente de los compuestos de fórmula xiii para dar los compuestos de fórmula xiv. Esta transformación se puede conseguir mediante el tratamiento de una solución enfriada de un compuesto de fórmula xiii con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano (Método M).

35 La eliminación del grupo protector R^f proporciona compuestos de fórmula vii (Método F). Esta transformación se puede conseguir de varias formas conocidas por los expertos en la materia dependiendo del grupo protector R^f que se utilice. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el grupo protector R^f se somete a hidrogenólisis, y la desprotección puede efectuarse por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio (Método F) en un disolvente apropiado tal como metanol. En algunas otras realizaciones, el grupo protector R^f es lábil a los ácidos y la desprotección puede efectuarse mediante un ácido.

45 Uno o ambos de los grupos hidroxilo en los compuestos de fórmula vi, vii o xiv en los Esquemas 1 o 2 pueden protegerse con un grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de diol cíclico usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar según métodos tales como los descritos por J. A. Montgomery y K. Hewson, J. Med. Chem., 1967, 10, 665.

50 Esquema 3: Ruta general para la síntesis de carbamatos de (clorosulfonilo) sustituidos $R^uNHS(O)_2Cl$



55 El Esquema 3 muestra una ruta general para preparar compuestos de fórmula $R^uNHS(O)_2Cl$ en la que R^u es -C(O)OC(R^v)₂(R^w) y R^w es fenilo. Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de fórmula $R^uNHS(O)_2Cl$ en la que R^w es distinto de fenilo también se pueden preparar por la misma ruta general que comienza con materiales de partida apropiados análogos a xv.

60 A partir de un metilbenzoato xv disponible en el mercado, el tratamiento con un reactivo de Grignard R^vMgCl en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano proporciona compuestos de fórmula xvi (Método N). La solución de

- los compuestos de fórmula xv se enfría a aproximadamente 0 °C antes de la adición del reactivo de Grignard que se añade a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C. A continuación se añade una solución de xvi a una solución enfriada de clorosulfonilisocianato en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano para proporcionar compuestos de fórmula xvii. La adición de la solución de compuestos de fórmula xvi se produce a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C (Método O). El reactivo de xvii de carbamato de (clorosulfonilo) sustituido resultante se almacena entonces como una solución en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, hasta su uso.
- El compuesto de fórmula $R^uNHS(O)_2Cl$ en el que R^u es $-C(O)OC(CH_3)_3$, se puede preparar de acuerdo con métodos tales como los descritos en Hirayama et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1509-1523. El compuesto de fórmula $R^uNHS(O)_2Cl$ en el que R^u es $-C(O)N(Ph)_2$ se puede preparar de una manera similar a la descrita en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. (2005), US 2005282797 A1.
- Las aminas usadas en el Ejemplo 18 se pueden preparar mediante los métodos descritos en Langston S. et al., solicitud de patente de EE.UU. n.º de serie 11/700.614.

Para que esta invención se comprenda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos preparativos y de prueba. Estos ejemplos ilustran cómo preparar o probar compuestos específicos.

Ejemplos

Abreviaturas

25	AcOH	ácido acético
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	DCM	cloruro de metileno
	DI	desionizado
30	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMP-DMA	dimetilacetal de dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOAc	acetato de etilo
35	EtOH	etanol
	iPrOAc	acetato de isopropilo
	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MTBE	metil terc-butil éter
40	THF	tetrahidrofurano
	h	horas
	HRMS	espectro de masas de alta resolución
	min	minutos
	m/z	masa a carga
45	MS	espectro de masas
	RP LC-MS	cromatografía líquida de fase inversa-espectrometría de masas
	TLC	cromatografía de capa fina

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

Condiciones de la LCMS: los espectros se corrieron en una columna Phenomenex Luna 5µ C18 (2) 150 x 4,6 mm en un instrumento de la serie Agilent 1100 a 1 ml/min para una carrera de 20 minutos usando los siguientes gradientes:

Método Ácido fórmico (AF): Fase móvil A que consiste en el 99 % en v/v de agua, el 1 % en v/v de acetonitrilo, el 0,1 % en v/v de ácido fórmico. La fase móvil B consiste en acetonitrilo al 95 % en v/v, agua al 5 % en v/v, ácido fórmico al 0,1 % en v/v. El método sigue un gradiente del 5 % de B al 100 % de B durante 12 minutos, manteniendo al 100 % de B durante 3 minutos y volviendo al 5 % de B durante 1 minuto y manteniéndolo hasta el final del método.

Método acetato de amonio (AA): Fase móvil A que consiste en el 100 % de agua (con acetato de amonio 10 mM, pH = 4,5). La fase móvil B consiste en el 95 % en v/v de acetonitrilo, 5 % en v/v de agua (con acetato de amonio 10 mM, pH = 4,5). El método sigue un gradiente del 5 % de B al 100 % de B durante 12 minutos, manteniendo al 100 % de B durante 3 minutos y volviendo al 5 % de B durante 1 minuto y manteniendo un 5 % de B hasta el final del ciclo.

La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó usando placas de gel de sílice EMD 60 y se visualizó mediante luz ultravioleta (UV).

5 Los análisis de HPLC se realizaron en una columna Phenomenex Luna 5 μ C18 (2) de 150 x 4,6 mm en un instrumento de la serie Agilent 1100 a 1,0 ml/min para una carrera de 30 minutos usando los siguientes gradientes:

10 Método acetato de amonio (AA2): Fase móvil A que consiste en el 100 % de agua (con acetato de amonio 10 mM, pH = 4,5). La fase móvil B consiste en el 95 % en v/v de acetonitrilo, el 5 % en v/v de agua (con acetato de amonio 10 mM, pH = 4,5). El método sigue un gradiente del 30 % de B al 70 % de B durante 12 minutos, forma del 70 % de B al 100 % de B durante 5 minutos manteniendo al 100 % de B durante 3 minutos y volviendo al 30 % de B durante 5 minutos y manteniendo el 30 % de B hasta el final de la carrera.

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

15 Se disolvió (-)-2-azabicyclo [2,2,1] hept-5-en-3-ona (20,00 g, 0,1833 mmol) en MeOH (140 ml) y esta mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cloruro de tionilo (29,4 ml, 0,403 mol) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se dejó en agitación a 5 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir un aceite, que se secó adicionalmente a alto vacío durante la noche a 35 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (33 g) que se usó sin más purificación.
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 8,45 (s, 3 H), 6,03 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,60 (m, 4 H), 2,53 (m, 1H) y 1,89 (m, 1H).

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

25 Se suspendió clorhidrato de (1S,4R)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato de metilo (5,50 g) en cloruro de metileno (60 ml), al cual se le añadió cloruro de trifetilmetilo (9,06 g, 0,0325 mol). La mezcla a continuación se enfrió a 0 °C. Después se añadió trietilamina (10,8 ml, 0,0774 mol) gota a gota manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se dejó calentar a 20-25 °C. La mezcla se dejó en agitación a 20-25 °C durante 17 horas. La mezcla se lavó a continuación con agua (3 x 50 ml). Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (20 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (12,5 g) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,58 (m, 6H), 7,27 (m, 6H), 7,18 (m, 3H), 5,57 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (m, 1H) y 1,53 (m, 1H).
30

35 Ejemplo de referencia 3: ácido (1R,4R)-4-(tritolamino) ciclopent-2-en-1-carboxílico

Se disolvió (1S,4R)-4-(tritolamino) ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo (11,00 g, 0,02868 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (50 ml). Se añadió hidróxido sódico (2,06 g, 0,0516 mol) en agua (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC (20 % de EtOAc/Hexano) no mostró material de partida. Se añadió ácido cítrico al 20 % en p/v en agua gota a gota a temperatura ambiente hasta que la mezcla tenía un pH 6. La mezcla se extrajo a continuación con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una espuma blanca (10 g). La TLC (50 % de EtOAc/Hexano) muestra 2 diastereómeros. La mezcla se purificó usando cromatografía en columna, eluyendo con 50 % de EtOAc/Hexano para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 7,47 (m, 6H), 7,30 (m, 6H), 7,17 (m, 3H), 5,49 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,84 (m, 1H) y 1,43 (m, 1H). LCMS: R_f = 12,95 minutos, ES⁺ = 370 (AA).
40
45

Ejemplo de referencia 4: (1R,3R,4R,5R)-4-bromo-3-(tritolamino)-6-oxabicyclo [3.2.0] heptan-7-ona

50 A ácido (1R,4R)-4-(tritolamino) ciclopent-2-en-1-carboxílico (0,9 g, 0,0024360 mol) disuelto en cloruro de metileno (20 ml), se le añadió hidróxido de tetrabutilamonio al 31 % en MeOH (2,579 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió a continuación en cloruro de metileno (20 ml, 0,3 mol) y se enfrió a -70 °C bajo una capa de N₂. A continuación se añadió bromo (251 μ l, 0,00487 mol) en 5 ml de cloruro de metileno gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, y a continuación se calentó a 0 °C. Al alcanzar 0 °C, se añadieron gota a gota 20 ml de Na₂SO₃ al 5 % en p/v en agua y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo rojo. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con el 0 al 30 % de EtOAc/Hexano para eliminar compuestos inorgánicos e impurezas para proporcionar el compuesto del título (0,73 g) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 7,49 (m, 6H), 7,24 (m, 9H), 4,95 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,62 (m, 1H) y 1,20 (m, 1H). LCMS: R_f = 14,40 min, ES⁺ Na = 470 (AA).
55
60

Ejemplo de referencia 5: (1R,2R,3R,5S)-2-bromo-5-(hidroximetil)-3-(tritolamino) ciclopentanol

65 Se disolvió (1R,3R,4R,5R)-4-bromo-3-(tritolamino)-6-oxabicyclo [3.2.0] heptan-7-ona (0,6 g, 0,0013382 mol) en dietil éter (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió tetrahidroborato de litio (0,087 g, 0,004015 mol) en una porción y

la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La TLC (20 % de EtOAc/Hexano) no mostró material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, momento en el que se añadió NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) gota a gota manteniendo una temperatura inferior a 5 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con cloruro de metileno (3x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,61 g) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 7,56 (m, 6H), 7,25 (m, 9H), 4,15 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,53 (m, 1H) y 1,63 (m, 2H). LCMS: Rf = 13,30 min, ES⁺ Na = 474 (AA).

10 Ejemplo de referencia 6: (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil) ciclopentanol·HBr

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

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

Se cargó un reactor con una solución de (1S,4R)-4-(trilamino) ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo (4,75 kg, 12,4 mol) en cloruro de metileno. El reactor se cargó con cloruro de metileno adicional (15 l) para llevar el volumen total a 23,8 l. A la solución agitada se le añadió 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (4,82 l, 32,2 mol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C, con agitación durante 16 a 22 h. El análisis por RMN ¹H (CDCl₃) de una pequeña muestra de la mezcla de reacción confirmó la formación del producto. La reacción se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (2 x 7 l). La fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite. El aceite se diluyó con tolueno anhidro y se concentró para eliminar el agua residual y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,60-7,54 (m, 5H), 7,34-7,17 (m, 10H), 6,53-6,50 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,60-2,52 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H) y 1,91-1,80 (m, 1H).

35 Ejemplo de referencia 8: [(4S)-4-(trilamino) ciclopent-1-en-1-il] metanol

Se cargó un reactor con (4S)-4-(trilamino) ciclopent-1-en-1-carboxilato de metilo (4,75 kg, 12,4 mol). El reactor se cargó con tolueno anhidro (9,5 l), se enfrió a -5 a -10 °C y comenzó la agitación. Mientras se mantenía la temperatura entre -10 °C y + 10 °C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 1 M en tolueno, 23,4 kg, 27,3 mol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se analizó mediante HPLC, que confirmó una conversión completa del material de partida al producto. La mezcla de reacción se inactivó en una solución fría de NaOH 2 N (-5 a -10 °C) a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de 20 °C. La fase orgánica se separó y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla se lavó con tolueno (2 x 1 l) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso (5,15 kg). El producto se diluyó con cloruro de metileno y se almacenó como una solución de 0 a 5 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,60-7,56 (m, 5H), 7,35-7,17 (m, 10H), 5,38 (s ancho, 1H), 4,03-4,02 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,49-3,36 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,19-1,79 (m, 4H), 1,32-1,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

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

Un reactor se cargó con (+)-dietil-L-tartrato (2,23 l, 13,0 mol) y cloruro de metileno (10,5 l). Se comenzó la agitación y la mezcla se enfrió de -30 a -40 °C. Se añadió lentamente isopropóxido de titanio (IV) (3,93 l, 13,4 mol) mientras se mantenía la temperatura interna entre -30 y -40 °C. Se añadió lentamente una solución de [(4S)-4-(trilamino) ciclopent-1-en-1-il] metanol (4,2 kg, 11,8 mol) en cloruro de metileno (19 l) a la mezcla de reacción, mientras se mantenía la temperatura entre -30 y -40 °C. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió lentamente hidroperóxido de t-butilo (5-6 M en decano, 3,3 l, 16,3 mol) mientras se mantenía la temperatura entre -30 y -40 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se analizó mediante HPLC, que confirmó la formación del producto y la presencia del 3 % (AUC) del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente en un reactor de 100 l que contenía una solución acuosa fría (0 a 5 °C) de heptahidrato de sulfato de hierro (II) (10,5 kg) y ácido tartárico (6,3 kg) en agua DI (42 l). Después de agitar durante 15 minutos, la fase orgánica se separó y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla se lavó con cloruro de metileno (2 x 2 l) y el filtrado se transfirió a un reactor de 100 l. Se añadió lentamente una solución fría (0 a 5 °C) de hidróxido de sodio sólido (3,36 kg) en salmuera (42 l) a la mezcla de reacción agitada suavemente. Después de 1 h, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. Esto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando cinco columnas. Cada columna se realizó de la siguiente manera. Se cargó una columna de vidrio de 20 cm

de diámetro con una suspensión de gel de sílice (5 kg) en acetato de etilo/heptano al 30 % con trietilamina al 0,5 % añadida. El producto en bruto (~1,2 kg) se adsorbió sobre gel de sílice (1,5 kg) y se cargó en la columna. La polaridad se incrementó gradualmente del 30 % al 40 % de acetato de etilo/heptano con el 0,5 % de trietilamina. El material purificado combinado de todas las columnas proporcionó el compuesto del título (3,93 kg, 89 % de rendimiento) como un aceite ámbar. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,54-7,50 (m, 5H), 7,32-7,18 (m, 10H), 3,80-3,76 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,65-3,61 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 2 H) y 1,37-1,13 (m, 2 H).

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

Se cargó un reactor con una solución de cloruro de metileno de [(1S,3S,5S)-3-(tritolamino)-6-oxabicyclo [3.1.0] hex-1-il] metanol (2,76 kg, 7,4 mol). El reactor se cargó con cloruro de metileno adicional (5 l) para llevar el total a 13,8 l. La mezcla de reacción agitada se calentó a 35 °C a 40 °C. Usando un sistema de adición sólido, se añadió borohidruro sódico (281 g, 7,4 mol) en porciones mientras se mantenía la temperatura entre 35 °C y 45 °C. Se añadió lentamente complejo borano-THF (solución 1 M en THF, 6,7 kg, 7,4 mol) mientras se mantenía la temperatura entre 35 y 45 °C. La temperatura se mantuvo entre 35 y 40 °C durante 1 hora, y a continuación la mezcla de reacción se analizó mediante HPLC. La reacción se consideró completa cuando la cantidad de material de partida era inferior al 2 %. La mezcla de reacción se enfrió a menos de 30 °C, y a continuación se inactivó cuidadosamente en un reactor de 100 l que contenía agua DI fría (28 l). Después de agitar durante 3 horas, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida para dar una mezcla de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino) ciclopentanol y (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(tritolamino) ciclopentanol (2,74 kg) como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 11: (1S,2S,4R)-2-[[trioisopropilsilil] oxil] metil]-4-(tritolamino) ciclopentanol

Se cargó un reactor con la mezcla de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino) ciclopentanol y (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(tritolamino) ciclopentanol (1,87 kg en total, ~280 g de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino) ciclopentanol, 0,75 mol). El reactor se cargó con cloruro de metileno (7,4 l) y comenzó la agitación. Mientras se mantenía la temperatura a menos de 25 °C, se añadió trietilamina (210 ml, 1,5 mol). Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C, se añadió lentamente cloruro de trioisopropilsililo (402 ml, 1,9 mol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 20 °C a 22 °C, durante ~48 horas. La mezcla de reacción se analizó mediante TLC (50 % de acetato de etilo/heptano, visualización UV), que indicó la formación del producto (R_f 0,70) y la presencia de (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(tritolamino) ciclopentanol sin reaccionar (R_f 0,15). La solución clara de color amarillo pálido se enfrió de 5 a 10 °C, se inactivó lentamente con agua desionizada (7,5 l) y las capas resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 l) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón (4,06 kg), que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando múltiples columnas. Cada columna se realizó de la siguiente manera. Se cargó una columna de vidrio de 20 cm de diámetro con una suspensión de gel de sílice (4,5 kg) en acetato de etilo al 10 %/heptano. El aceite (~1,2 kg) se cargó en la columna. El material purificado combinado de todas las columnas proporcionó el compuesto del título (2,94 kg) como un aceite transparente que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,56-7,54 (m, 5H), 7,34-7,13 (m, 10H), 4,26 (s ancho, 1H), 3,86-3,81 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 3,65-3,60 (dd, J = 10,1, 7,2 Hz, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,07 (sa, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 3H), 1,47-1,20 (m, 4 H) y 1,08-1,03 (2 s, 18 H).

Ejemplo de referencia 12: (1S,2S,4R)-2-[[trioisopropilsilil] oxil] metil]-4-(tritolamino) ciclopentanol

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

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

Se purgó un reactor de hidrogenación con argón y se cargó con paladio al 5 % sobre carbón (50 % de agua húmeda, 80 g, 20 % en mol) y se selló el reactor. Usando vacío, se añadió al reactor una solución de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trietilamino) ciclopentanol (400 g, 1,07 mol) en metanol (2,7 l). El reactor se purgó con argón, se cargó a 35 hasta 45 psi de hidrógeno y se calentó a 35 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lavó con metanol (32 l) y se concentró a presión reducida hasta un volumen de ~1 l. El trifenilmetano precipitado se filtró de la mezcla y el filtrado se concentró adicionalmente para dar un aceite ámbar. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La columna se realizó de la siguiente manera. Una columna de vidrio de 15 cm de diámetro se cargó con una suspensión de gel de sílice (1,6 kg) en cloruro de metileno. El aceite ámbar se adsorbió en gel de sílice (200 g) y se cargó en la columna. La polaridad se aumentó gradualmente desde el 100 % de cloruro de metileno hasta el 50 % de cloruro de metileno/metanol. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (118 g) como un sólido amarillo ceroso. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 4,35-4,32 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H) y 1,63-1,46 (m, 2 H).

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

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

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

Se trató una solución de (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil) ciclopentanol (250 mg, 1,90 mmol) y trietilamina (380 mg, 3,80 mmol) en 2-propanol (30 ml) con 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il) acetaldehído (330 mg, 1,71 mmol) a 80 °C. La reacción se controló por HPLC y se comprobó que todo el aldehído se había consumido después de 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Aproximadamente el 80 % del disolvente se eliminó a presión reducida y la solución marrón resultante se añadió con agitación a agua (30 ml). La solución clara resultante se enfrió en un baño de agua con hielo dando como resultado la cristalización del producto. La suspensión espesa resultante se agitó a menos de 5 °C durante treinta minutos y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua fría (10 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 14 h para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (311 mg, 68 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 10,7, 7,2 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 16: 9-fenilheptadecan-9-ol

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

Ejemplo de referencia 17: 1-octil-1-fenilnonil (clorosulfonil) carbamato

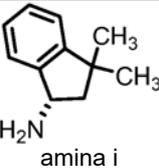
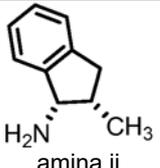
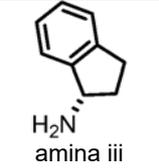
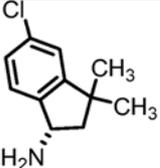
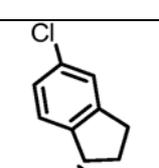
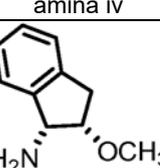
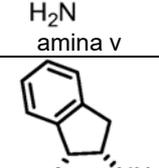
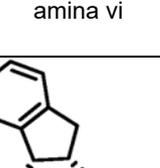
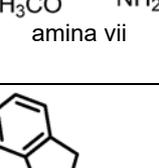
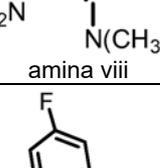
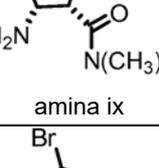
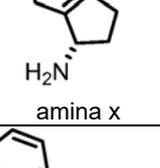
Se disolvió clorosulfonilisocianato (1,30 ml, 14,95 mmol) en THF anhidro (10 ml) y esta mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 9-fenilheptadecan-9-ol (4,972 g, 14,95 mmol) en THF anhidro (18,5 ml) manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora. La solución resultante de aproximadamente 0,5 M de 1-octil-1-fenilnonil (clorosulfonil) carbamato se almacenó a 0 °C hasta su uso.

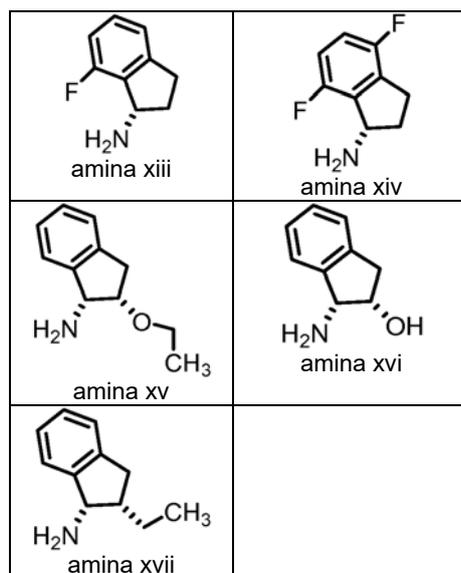
Ejemplo de referencia 18: Preparación general de 4-amino sustituido (1S,2S,4R)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil) ciclopentanoles

5 Se mezclan (1S,2S,4R)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil) ciclopentanol (1 equiv.), una amina como se lista en la Tabla 1 a continuación (1,1 equiv.) y N,N'-diisopropiletilamina (1,3 equiv.) en 2-butanol (aproximadamente 6 volúmenes). El recipiente de reacción se purga con nitrógeno y a continuación se calienta a presión (80 psi, 551 kPa) a 135 °C durante aproximadamente 40 horas o hasta que la HPLC indique que queda poco o nada de material de partida restante. La mezcla se enfría a temperatura y presión ambiente. Se añade acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separa y se lava con agua. La capa acuosa se separa y se lava con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añade cloruro de metileno a la mezcla que se enfría a 0 °C durante aproximadamente una hora. El sólido resultante se filtra y se lava con cloruro de metileno frío. El sólido se seca al vacío a temperatura ambiente.

15

Tabla 1: Aminas adecuadas para usar en el Ejemplo 18

 amina i	 amina ii
 amina iii	 amina iv
 amina v	 amina vi
 amina vii	 amina viii
 amina ix	 amina x
 amina xi	 amina xii



Ejemplo 19: Condiciones generales de sulfamoilación 1

5 A un recipiente de reacción se le añade trietilendiamina (aproximadamente 4 equivalentes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y tetrahidrofurano (aproximadamente 12 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade 0,866 M de terc-butyl (clorosulfonyl) carbamato (preparado añadiendo alcohol terc-butílico a un equivalente molar de clorosulfonilisocianato en la cantidad apropiada de THF anhidro y agitando durante aproximadamente 1 hora mientras se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C) en tetrahidrofurano (aproximadamente 3 equivalentes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) con enfriamiento a una velocidad tal que la temperatura interna permanezca menor o igual a 15 °C. La suspensión se calienta a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 30 minutos, a continuación se enfría a -20 °C. El producto del Ejemplo 18 se añade en una porción seguido de tetrahidrofurano adicional (aproximadamente 3 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La mezcla de reacción se calienta a 0 °C y se deja agitar hasta que la HPLC indique que hay menos del 1 % del área de material de partida presente. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade lentamente ácido clorhídrico 9 M en agua (aproximadamente 25 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) manteniendo una temperatura de menos de 25 °C. La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 4 horas o hasta que la HPLC indique una desprotección del BOC completa. Al completar la desprotección, se añade bicarbonato de sodio en porciones hasta que se alcanza un pH ~8. El exceso de sólidos se filtra si se observa una mezcla bifásica y el lecho se lava con acetato de etilo. La capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, todas las fases orgánicas se combinan y se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, y se concentran para dar un producto en bruto que se purifica por cromatografía en columna. El producto puede purificarse adicionalmente mediante cristalización en un disolvente apropiado.

Ejemplo 20: Preparación del reactivo de sulfamoilación general 1

30 A un recipiente de reacción se le añade el alcohol de fórmula $(R^W)(R^V)_2C-OH$ (1,1 equiv) y cloruro de metileno anhidro (aproximadamente 20 volúmenes) y la mezcla se enfría de aproximadamente 0 °C a 10 °C. Se añade clorosulfonilisocianato (1 equiv) a una velocidad que mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 10 °C y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. Se añade una base (2,6 equivalentes) en porciones mientras se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C y a continuación la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 0 °C a 15 °C. Los sólidos se eliminan por filtración y el lecho se lava con cloruro de metileno (aproximadamente 5 volúmenes). El disolvente se elimina a presión reducida y se añade acetonitrilo (aproximadamente 5 volúmenes) al residuo y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. El reactivo de sulfamoilación se recoge por filtración, se lava con acetonitrilo (1 volumen) y se seca al vacío.

Ejemplo 21: Condiciones generales de sulfamoilación 2

40 A un recipiente de reacción se le añade el producto del Ejemplo 18 (1 equiv.) y NMP (aproximadamente 9 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La mezcla se enfría entre aproximadamente 0 °C y 10 °C y se agita durante aproximadamente 15 minutos. Se añade el reactivo de sulfamoilación generado en el Ejemplo 20 (1 equivalente con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y un ácido (1 equivalente con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y la mezcla se agita a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y 10 °C. La reacción se sigue por HPLC. Se añaden aproximadamente 1 porción equivalente del reactivo de

sulfamoilación generado en el Ejemplo 20 y el ácido aproximadamente cada hora hasta que se completa la reacción. Se añade agua (aproximadamente 2,5 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y la mezcla se agita a aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 16 horas. Se añaden acetato de etilo (aproximadamente 15 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y agua (10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18), la mezcla resultante se agita durante aproximadamente 10 minutos y las capas resultantes se separan. La fase orgánica se lava a continuación con agua (3 x 15 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

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

Ejemplo 22: Preparación del reactivo de sulfamoilación general 2

A un recipiente de reacción se le añade clorosulfonilisocianato (1 equiv) y tolueno anhidro (aproximadamente 20 volúmenes), y la mezcla se enfría a aproximadamente 0-10 °C. Se añade alcohol terc-butílico (1 equiv) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C, y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. Se añade trietilendiamina (2 equiv.) en porciones mientras se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C, y la mezcla se agita a continuación durante aproximadamente dos horas a una temperatura entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 25 °C. El reactivo de sulfamoilación se recoge por filtración bajo protección de nitrógeno y se seca al vacío.

Ejemplo 23: Condiciones generales de sulfamoilación 3

A un recipiente de reacción se le añade el producto del Ejemplo 18 (1 equivalente) y acetonitrilo (aproximadamente 7 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). Se añade el reactivo de sulfamoilación generado en el Ejemplo 22 (2 equivalentes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 50 °C. La reacción se sigue por HPLC. Se permite que el calentamiento continúe hasta que la reacción se complete. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade HCl 0,5 N (aproximadamente 5,5 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y la mezcla se agita a aproximadamente 23 °C durante aproximadamente 5-6 horas. La fase acuosa se separa de la solución bifásica resultante y se extrae con MTBE (aproximadamente 5 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). El extracto de MTBE se combina con una fase orgánica previamente separada y se añade MTBE adicional (aproximadamente 2 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). La mezcla resultante se agita con agua (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) durante 10 minutos. La fase orgánica se separa. A la fase orgánica se le añade acetonitrilo (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18), y la solución se reduce a 10 volúmenes con respecto a la entrada del producto del Ejemplo 18 a presión reducida. Se añade acetonitrilo adicional (aproximadamente 8 volúmenes con respecto a la entrada del producto del Ejemplo 18), y de nuevo la solución se reduce a 10 volúmenes con respecto a la entrada del producto del Ejemplo 18 a presión reducida.

Al producto en bruto se le añade lentamente solución de acetonitrilo, ácido clorhídrico concentrado (3 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 5 °C. La reacción se sigue por HPLC hasta que se completa la eliminación del grupo protector. Se añade agua (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) seguido de bicarbonato de sodio hasta que se alcanza un pH de 7-8. Se añade acetato de etilo (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) y después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, las capas se separan. La capa orgánica se lava con agua (aproximadamente 3 x 10 volúmenes con respecto a la entrada del Ejemplo 18). Opcionalmente se añade salmuera (aproximadamente el 5 % en v/v) durante el 2º y 3º lavado para ayudar a la separación de fases. La solución de producto en bruto se deja pasar opcionalmente a través de un tapón de carbón activado o gel de sílice (aproximadamente 250 %-25 % en p/p con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18). Se usa EtOAc (aproximadamente 2-10 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) para enjuagar el carbón activado o el tapón de gel de sílice. La solución resultante se concentra a aproximadamente 3 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18, y a continuación se calienta a 35-40 °C. Se añade lentamente diclorometano (20 volúmenes con respecto al producto de entrada del Ejemplo 18) mientras que la temperatura interna se mantiene a 35-40 °C. Después de que se completa la adición de DCM, la suspensión se agita a 35-40 °C durante 1 hora, y se deja enfriar a temperatura ambiente y a

continuación se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. El sólido resultante se recoge por filtración y se seca a vacío a 30-35 °C hasta un peso constante.

Ejemplo de referencia 24: [(1R,3R,4R,5R)-4-bromo-7-oxo-6-oxabicyclo [3.2.0] hept-3-il] carbamato de terc-butilo

A ácido (1R,4R)-4-[(terc-butoxicarbonil) amino] ciclopent-2-en-1-carboxílico (400,00 g, 1,7601 mol, preparado en un procedimiento análogo al descrito en los Ejemplos 1 a 3 más arriba) disuelto en cloruro de metileno (6 l) se le añadió hidróxido de tetrabutilamonio en metanol (1,0 M, 1800 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a -25 °C bajo una capa de nitrógeno. A continuación se añadió lentamente bromo (181 ml, 3,52 mol) en cloruro de metileno (2 l) durante 60 minutos, manteniendo una temperatura interna inferior a -20 °C. Una vez completada la adición de bromo, la mezcla se agitó a -25 °C durante otros 30 minutos, y a continuación se calentó lentamente a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora. A 0 °C, se añadió lentamente una mezcla de sal de sodio del ácido L-ascórbico (523,0 g, 2,640 mol) en agua (3 l) y bicarbonato de sodio saturado en agua (3 l) durante 30 minutos manteniendo una temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla bifásica resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa de cloruro de metileno se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 l). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y se concentraron a un volumen de aproximadamente 4 l. Se añadió acetato de etilo (8 l) y la mezcla se concentró a un volumen de aproximadamente 5 l. Se añadió acetato de etilo (5 l), y el resultado la mezcla se lavó 3 veces con agua (4 l). La capa orgánica se lavó después con cloruro de sodio saturado en agua (2 l) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (460 g, 85 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,09 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,89 (m, 1H) y 1,46 (s ancho, 9 H).

Ejemplo de referencia 25: [(1R,2R,3R,4S)-2-bromo-3-hidroxi-4-(hidroximetil) ciclopentil] carbamato de terc-butilo

Se disolvió [(1R,3R,4R,5R)-4-bromo-7-oxo-6-oxabicyclo [3.2.0] hept-3-il] carbamato de terc-butilo (450,0 g, 1,470 mol) en THF (6 l) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente tetrahidroborato de litio 2,0 M en THF (730 ml), manteniendo una temperatura interna inferior a 10 °C. La mezcla se agitó a continuación a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual la HPLC indicó que el material de partida se había consumido. A 0 °C, se añadió lentamente una mezcla de cloruro de amonio saturado en agua (2,5 l) y agua (2,5 l), manteniendo una temperatura interna inferior a 10 °C. A continuación la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, punto en el que se separó la capa de THF. La capa de THF se concentró hasta aproximadamente 2 l, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (4 l). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con agua (4 l). A continuación la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado en agua (4 l) y se concentró para producir el compuesto del título (452 g, 99 %) como un residuo amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,83 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,70 (m, 1H) y 1,41 (s, 9 H).

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

Se disolvió [(1R,2R,3R,4S)-2-bromo-3-hidroxi-4-(hidroximetil) ciclopentil] carbamato de terc-butilo (444,0 g, 1,431 mol) en alcohol isopropílico (2000 ml). A esta solución, se le añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (2000 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró una alícuota y se analizó mediante RMN ¹H, que indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción restante se concentró a presión reducida a 35 °C para dar un residuo transparente. Este residuo se disolvió en una mezcla de metanol (2000 ml) y alcohol isopropílico (2000 ml), a la que se le añadió el 10 % en peso de Pd/C (76 g, 2,5 % en mol) seguido de bicarbonato sódico (360 g, 4,3 mol). La mezcla heterogénea resultante se sometió a hidrógeno (20 psi, 138 kPa) a temperatura ambiente durante 18 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción se filtró con jeringa, se concentró y el análisis por RMN ¹H indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción restante se filtró a través de una almohadilla de Celite (250 g). El lecho filtrante se lavó con metanol (2000 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C, para producir el compuesto del título (310 g, cuantitativo) como un sólido naranja. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 4,17 (t, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 1H) y 1,79 (m, 2 H).

La bibliografía de patentes y científica a las que se hace referencia en este documento establecen el conocimiento que está disponible para los expertos en la materia. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención. En caso de inconsistencias, incluidas las definiciones, prevalecerá la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$, en la que:

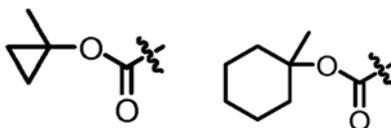
- 5 X es una amina terciaria seleccionada del grupo que consiste en trietilendiamina, diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) y esparteína;
 R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$;
 cada R^v se selecciona independientemente entre alifático C_{1-10} , arilo o hidrógeno;
 R^w es alifático C_{1-10} o arilo;
 10 o un R^v es alifático C_{1-10} ; y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es trietilendiamina.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^w es metilo o fenilo.

- 15 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada R^v es independientemente metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo o fenilo o en el que cada R^v es independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

- 20 5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^u se selecciona del grupo $-C(O)OCMe_3$, $-C(O)OCH_2Ph$, $-C(O)OC(Me)_2Ph$, $-C(O)OCH(Me)Ph$, $C(O)OC(Me)_2Et$, $-C(O)OC(Et)_2Ph$, $-C(O)OC(octil)_2Ph$,



, y

- 25 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^u es $-C(O)OCMe_3$.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, en el que un R^v es alifático C_{1-10} , y el otro R^v se toma junto con R^w para formar ciclopropilo, o ciclohexilo

- 30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X es trietilendiamina y R^u es $-C(O)OCMe_3$.

9. Un complejo que comprende un compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$ como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y la sal de clorhidrato de X.

- 35 10. El complejo de la reivindicación 9, en el que la relación del compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es inferior a uno.

- 40 11. El complejo de la reivindicación 9, en el que la relación del compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es de aproximadamente uno.

12. El complejo de la reivindicación 9, en el que la relación del compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$ a la sal de clorhidrato de X en el complejo es superior a uno.

- 45 13. Un proceso para la formación de un compuesto de fórmula $R^uN^-S(O)_2X^+$, en la que R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, que comprende las etapas:

- I-E) tratar $(R^w)(R^v)_2C-OH$ con clorosulfonilisocianato;
 II-E) tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-E) con X; y
 50 III-E) aislar el reactivo de sulfamoiación $R^uN^-S(O)_2X^+$;

en la que R^v , R^w y X tienen los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.