

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 300**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/US2013/043400**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13181415**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13727790 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2861591**

54 Título: **Síntesis de pirrolo[2,3-b]piridinas**

30 Prioridad:

31.05.2012 US 201261653994 P
11.03.2013 US 201313793917

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2018

73 Titular/es:

PLEXIKON INC. (100.0%)
91 Bolivar Drive, Suite A
Berkeley, CA 94710, US

72 Inventor/es:

IBRAHIM, PRABHA, N.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 687 300 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

Síntesis de pirrolo[2,3-b]piridinas

5 **Campo de la invención**

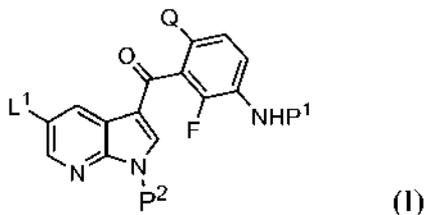
La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos, a métodos para la preparación de los mismos y a compuestos preparados empleando los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

La N-[3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]propan-1-sulfonamida o {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida del ácido propan-1-sulfónico (Vemurafenib; Zelboraf™) es eficaz para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones mediadas por B-raf incluyendo, aunque sin limitación, melanoma metastásico, cánceres de tiroides y cánceres colorrectales (*Nature*, 2010, 467, 596-599; *New England Journal of Medicine*, 2010, 363, 80). El compuesto y su síntesis se han descrito en las publicaciones de patente PCT N.º WO 2007/002433 y WO 2007/002325. Se hace referencia también al documento N.º WO 2010/129567 que divulga pirrolo[2,3.B] piridinas que inhiben la proteína quinasa raf y WO 2011/079133 que divulga compuestos y métodos para la modulación de quinasa. Sigue habiendo un interés en desarrollar otros procesos versátiles y fáciles para la preparación eficiente de estas y otras moléculas biológicamente activas, especialmente a escala industrial.

Sumario de la invención

25 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



30 El compuesto puede usarse como un intermedio para la síntesis de diversas moléculas biológicamente activas. En la fórmula (I):

Q es F o H;

P¹ es hidrógeno, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, trimetilsililo o t-butildifenilsililo;

P² es R³-C(O)- o R⁴O-C(O)-, en donde

35 R³ es alquilo C₁-₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-₂, heteroaril-alquilo C₁-₂, cicloalquilo C₃-₁₀, cicloalquil C₃-₁₀-alquilo C₁-₂, etinilo, alilo o vinilo;

R⁴ es alquilo C₁-₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-₂, heteroaril-alquilo C₁-₂, cicloalquilo C₃-₁₀, cicloalquil C₃-₁₀-alquilo C₁-₂, etinilo, alilo o vinilo;

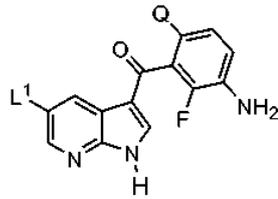
40 en donde R³ y R⁴ está cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 grupos Rᵃ seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-₆, alquilo C₁-₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁-₆ sustituido con flúor, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁-₆, -CN, -NO₂, -OH, alquil C₁-₆-OC(O)-, alquil C₁-₆-C(O)O- o -Si(CH₃)₃, en donde la porción alifática o aromática de Rᵃ está sustituida opcionalmente además con 1-3 grupos Rᵇ seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-₆, alcoxi C₁-₆, -CN, -NO₂, o -OH; y

45 L¹ es Br, Cl, I, R¹-SO₂O- o R²C(O)O, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente arilo, aril-alquilo C₁-₄, o alquilo C₁-₆ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes Rᶜ que se seleccionan independientemente de halógeno, -CH=CH₂, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -ORᵈ, -SRᵈ, -OC(O)Rᵈ, -C(O)Rᵈ, -C(O)ORᵈ, -C(S)ORᵈ, -S(O)Rᵈ, -S(O)₂Rᵈ, -C(O)NHRᵈ, -C(O)NRᵈRᵈ, -S(O)₂NHRᵈ, -S(O)₂NRᵈRᵈ, -C(NH)NHRᵈ, -C(NH)NRᵈRᵈ, -NHC(O)Rᵈ, -NRᵈC(O)Rᵈ, -NHS(O)₂Rᵈ, -NRᵈS(O)₂Rᵈ, -NHC(O)NHRᵈ, -NHRᵈ, o -NRᵈRᵈ, en donde cada Rᵈ se selecciona

50 independientemente entre alquilo C₁-₆ o arilo.

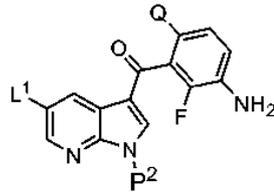
En una realización, P¹ es H. En otra realización, Q es F; P¹ es H; y L¹ es Br.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I). El método comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (II):



(II)

con un agente que tiene la fórmula: P^2-X^1 en condiciones suficientes para formar compuesto de fórmula (Ia):



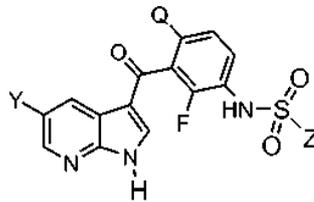
(Ia);

5

y poner en contacto un compuesto de fórmula (Ia) con un agente de fórmula: P^1-X^3 en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula (I), en donde:

- 10 X^1 es Br, Cl, I, tosil-O-, mesil-O-, trifluorometanosulfonyl-O-, $CF_3C(O)O-$ o $CH_3C(O)O-$;
 X^3 es un grupo saliente;
 P^1 es un grupo protector lábil;
 P^2 es un grupo protector de amino;
 Q es H o F; y
 15 L^1 es Br, Cl, I, R^1-SO_2O- o $R^2C(O)O$; en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente arilo opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Se describe en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (III):

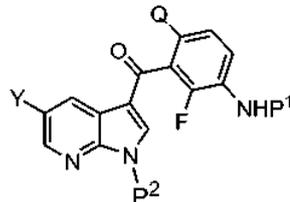


(III).

20

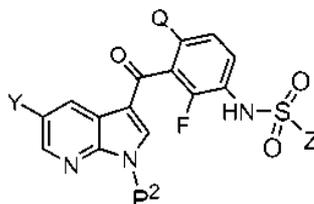
El método comprende

- 25 (i) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un agente que tiene la fórmula: $Y-B(OR^5)_2$ (es decir, la fórmula IVb) o la fórmula: $Y-Sn(Bu)_3$ (es decir, la fórmula IVc) y un complejo de paladio o níquel en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (IV):



(IV),

- 30 (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente de fórmula: $A^1-S(O)_2-Z$ (es decir, la fórmula IVa) en condiciones para formar un compuesto de fórmula (IX);



(IX),

y

(iii) retirar el grupo protector P² en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula (III),

en donde:

5

Q es H o F;

R⁵ es -OH, alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes -OR⁵ junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;A¹ es un grupo saliente;

10

Y es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

Z es -N(R⁶)(R⁷) o -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰); en donde:

15

R⁶ y R⁷ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un miembro de cuatro a ocho miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo seleccionados entre N, O o S, en donde el anillo de cuatro a ocho miembros está

20

opcionalmente sustituido, y

25

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido,

30

heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o -X²R¹¹, en donde X² es -NR¹², O o S; R¹² es H, alquilo C₁₋₆ o arilo; y R¹¹ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde R¹¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^e seleccionados de halógeno, -CN, -CH=CH₂, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^f, -SR^f, -OC(O)R^f, -OC(S)R^f, -C(O)R^f, -C(S)R^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -C(NH)NR^fR^f, -NHC(O)R^f, -NHC(S)R^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NHS(O)₂R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NHS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, -NR^fR^f y R^f, en

35

donde R^f es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, en donde R^f está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^e seleccionados de -CN, -CH=CH₂, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^h, -SR^h, -OC(O)R^h, -OC(S)R^h, -C(O)R^h, -C(S)R^h, -C(O)OR^h, -C(S)OR^h, -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, -C(O)NHR^h o R^h, en donde R^h es alquilo C₁₋₆; o dos cualquiera de los grupos R⁸, R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el átomo de

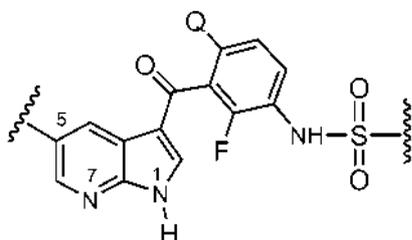
40

nitrógeno al que están unidos forman un anillo no aromático opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O o S.

Descripción detallada de la invención

45

La presente invención se refiere a nuevos intermedios sintéticos y a procesos para la producción a gran escala de compuestos que tienen la siguiente estructura principal (aa):



(aa),

50

en concreto, un núcleo de [2,6-difluoro-3-(sulfonilamino)fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metanona o un núcleo de [2-fluoro-3-(sulfonilamino)fenil]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metanona. Las líneas onduladas indican los puntos de unión al resto de la estructura. En algunas realizaciones, la posición 5 del anillo de 7-azaindol en la estructura principal (aa) está ocupada con el sustituyente Y, y el grupo sulfonilo está unido al sustituyente Z. Las variables Q, Y y Z se definen en el Sumario de la Invención y en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, la presente invención proporciona métodos sintéticos e intermedios útiles para la

55

preparación a gran escala de N-[3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]propan-1-sulfonamidas o {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amidas del ácido propan-1-sulfónico. Ventajosamente, la presente invención proporciona intermedios sintéticos y procesos versátiles que

permiten una alta eficiencia, bajo coste y síntesis fácil a gran escala de moléculas biológicamente activas incluyendo vemurafenib con alta pureza. Los intermedios de la presente invención pueden adaptarse fácilmente a la preparación fácil de diversos compuestos que tienen la estructura principal (aa).

5 Definiciones

Se observa aquí que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las formas en plural a menos que el contexto claramente dicte otra cosa.

10 "Halógeno" o "halo" se refiere a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) o yodo (I).

"Hidroxilo" o "hidroxil" se refiere al grupo -OH.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

15 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁₋₆ significa de uno a seis carbonos). Los grupos alquilo representativos incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Además, los grupos alquilo representativos incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Para cada una de las definiciones del presente documento (por ejemplo, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquilenos, haloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo), cuando no se incluye un prefijo para indicar el número átomos de carbono en la porción alquilo, el resto o porción alquilo del mismo tendrá 12 o menos átomos de carbono en la cadena principal, u 8 o menos átomos de carbono o 6 o menos átomos de carbono en la cadena principal. Por ejemplo, alquilo C₁₋₈ se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono e incluye, aunque sin limitación, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₄, alquilo C₂₋₆, alquilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₇, alquilo C₂₋₇ y alquilo C₃₋₆. "Alquilo sustituido con flúor" denota un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor, tal como perfluoroalquilo, donde preferentemente el alquilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones se unen a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, cuando un alquilo opcionalmente sustituido es un grupo R de un resto tal como -OR (por ejemplo, alcoxi), -SR (por ejemplo, tioalquilo), -NHR (por ejemplo, alquilamino), -C(O)NHR, y similares, la sustitución del grupo R del alquilo es tal que la sustitución del carbono del alquilo unido a cualquiera de O, S o N del resto (excepto donde N es un átomo del anillo de heteroarilo) excluye sustituyentes que darían como resultado que cualquiera de O, S o N del sustituyente (excepto donde N es un átomo del anillo de heteroarilo) esté unido al carbono del alquilo unido a cualquiera de O, S o N del resto.

40 El término "alquilenos", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un resto hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado derivado de un alcano que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. Por ejemplo, (es decir, C₁₋₆ significa de uno a seis carbonos; alquilenos C₁₋₆ pretende incluir metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, hexileno y similares). Alquilenos C₁₋₄ incluye metileno -CH₂-, etileno -CH₂CH₂-, propileno -CH₂CH₂CH₂-, e isopropileno -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂CH(CH₃)-. Normalmente, un grupo alquilo (o alquilenos) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 o menos, 8 o menos, o 6 o menos átomos de carbono. Cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en la porción alquilenos, el resto o porción alquilenos del mismo tendrá 12 o menos átomos de carbono en la cadena principal, u 8 o menos átomos de carbono en la cadena principal, 6 o menos átomos de carbono en la cadena principal o 4 o menos átomos de carbono en la cadena principal.

50 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo -(alquilenos)-cicloalquilo donde alquilenos, como se define en el presente documento, tiene el número indicado de átomos de carbono o, si no se especifica, tiene seis o menos, preferentemente cuatro o menos átomos de carbono en la cadena principal; y cicloalquilo, como se define en el presente documento, tiene el número indicado de átomos de carbono. Cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₂ significa cicloalquil C₃₋₈-alquilenos C₁₋₂, en donde el cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y el alquilenos tiene 1 o 2 átomos de carbono. El cicloalquilalquilo a modo de ejemplo incluye, por ejemplo, ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclobutilmetileno, y similares.

60 "Cicloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a sistemas de anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático, saturado o insaturado, de 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6 miembros de anillo por anillo, tal como ciclopropilo, ciclohexileno, ciclohexileno, 1-ciclohexileno, adamantilo, y similares. Cicloalquilo se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₈ significa de tres a ocho átomos de carbono en el anillo).

65 "Haloalquilo," pretende incluir alquilo sustituido con uno a siete átomos de halógeno. Haloalquilo incluye monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₆" pretende incluir trifluorometilo,

difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo, donde haloalquilo es como se define en el presente documento, por ejemplo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometoxi, y similares.

5

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, donde alquilo es como se define en el presente documento.

"Cicloalcoxi" se refiere a un grupo -O-cicloalquilo, donde cicloalquilo es como se define en el presente documento.

10

"Alcoxi sustituido con flúor" denota alcoxi en el cual el alquilo está sustituido con uno o más átomos de flúor, donde preferentemente el alcoxi está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Aunque se entiende que las sustituciones en el alcoxi están unidas a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución del alcoxi es tal que O, S o N (excepto donde N es un átomo del anillo de heteroarilo) no están unido al carbono del alquilo unido al alcoxi O. Además, donde el alcoxi se describe como un sustituyente de otro resto, el oxígeno del alcoxi no está unido a un átomo de carbono que está unido a un O, S o N del otro resto (excepto donde N es un átomo del anillo de heteroarilo) o a un carbono de alqueno o alquino del otro resto.

15

"Amino" o "amina" denota el grupo -NH₂.

"Alquilamino" se refiere a un grupo -NH-alquilo, donde alquilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquilamino a modo de ejemplo incluyen CH₃NH-, etilamino, y similares.

20

"Dialquilamino" se refiere a un grupo -N(alquilo)(alquilo), donde cada alquilo es independientemente como se define en el presente documento. Los grupos dialquilamino a modo de ejemplo incluyen dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, y similares.

25

"Cicloalquilamino" denota el grupo -NR^{dd}R^{ee}, donde R^{dd} y R^{ee} se combinan con el nitrógeno para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros, donde el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional dentro del anillo, tal como O, N o S, y puede estar sustituido también con alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o R' como se define en el presente documento. Como alternativa, "cicloalquilamino" se refiere a un grupo -NH-cicloalquilo, donde cicloalquilo es como se define en el presente documento.

30

"Arilamino" se refiere a un grupo -NH-arilo, donde arilo es como se define en el presente documento. Los grupos arilamino a modo de ejemplo incluyen PhNH-, naftilamino, y similares.

35

"Heteroarilamino" se refiere a un grupo -NH-heteroarilo, donde heteroarilo es como se define en el presente documento. Los grupos heteroarilamino a modo de ejemplo incluyen piridinil-NH-, pirimidinil-amino, y similares.

40

"Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un resto hidrocarburo aromático poliinsaturado monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo no sustituidos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo. El grupo arilo a modo de ejemplo, tal como fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente condensado con un cicloalquilo de preferiblemente 5-7, más preferiblemente 5-6 miembros en el anillo.

45

"Arilalquilo" se refiere a -(alquilen)-arilo, donde el grupo alquilen es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono o, si no se especifica, tiene seis o menos átomos de carbono en la cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono en la cadena principal; y arilo es como se define en el presente documento. Por ejemplo, aril-alquilo C₁₋₂ se refiere a aril-alquilen-, donde el alquilen tiene 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos de arilalquilo incluyen bencilo, fenetilo, y similares.

50

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a una estructura de anillo aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos en el anillo o un grupo aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3, incluso más preferentemente 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, y N. Heteroarilo pretende incluir también S o N oxidados, tal como sulfínico, sulfónico y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo de heteroarilo, de forma que se produce un compuesto estable. Los ejemplos heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolizínico, benzo[b]tienilo, quinazolínico, purínico, indolilo, quinolinilo, pirimidínico, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo, indolilo, triazinilo, quinoxalínico, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínico, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidínico, pirazolopirimidínico, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, pteridinilo y tiadiazolilo. "Heteroarilo que contiene nitrógeno" se refiere a un heteroarilo en donde cualquiera de los heteroátomos es N.

55

60

65

"Heteroarilalquilo" se refiere a -(alquilen)-heteroarilo, donde el grupo alquilen es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono, o si no se especifica que tiene seis o menos átomos de carbono en la cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono en la cadena principal; y heteroarilo es como

se define en el presente documento. Por ejemplo, heteroaril-alquilo C₁₋₂ se refiere a heteroaril-alquilen-, donde el alquilen tiene 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiazoliletilo, y similares.

5 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático, saturado o insaturado, que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde de los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo u átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados, siendo los restantes átomos del anillo C, donde uno o dos átomos de C pueden estar opcionalmente reemplazados por un carbonilo. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3 a 12, preferentemente de 4 a 10 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo, aún más preferentemente 4-6 átomos en el anillo, en el cual de uno a cinco átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre -N=, -N-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂- y, además, en donde uno o dos átomos en el anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo -C(O)-. El heterocicloalquilo puede ser un anillo de alquilo heterocíclico condensado con un anillo de cicloalquilo, arilo o heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, resto butirolactama, resto valerolactama, resto imidazolidinona, hidantoína, resto dioxolano, resto ftalimida, piperidina, resto 1,4-dioxano, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S-óxido, tiomorfolinil-S,S-óxido, piperazinilo, piranilo, resto piridina, 3-pirrolinilo, tiopiranilo, resto pirona, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo, quinuclidinilo, y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través del carbono del anillo o de un heteroátomo.

20 "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a -(alquilen)-heterocicloalquilo, donde el grupo alquilen es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono o, si no se especifica, tiene seis o menos átomos de carbono en la cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono en la cadena principal; y heterocicloalquilo es como se define en el presente documento. Los ejemplos de heterocicloalquilalquilo incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiazoliletilo, y similares.

Los sustituyentes para alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilen, vinilo incluyen, aunque sin limitación, R', halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR, -SR', -OC(O)R', -OC(S)R', -C(O)R', -C(S)R', -C(O)OR', -C(S)OR', -S(O)R', -S(O)₂R', -C(O)NHR', -C(S)NHR', -C(O)NR'R'', -C(S)NR'R'', -S(O)₂NHR', -S(O)₂NR'R'', -C(NH)NHR', -C(NH)NR'R'', -NHC(O)R', -NHC(S)R', -NR''C(O)R', -NR''C(S)R'', -NHS(O)₂R', -NR'S(O)₂R'', -NHC(O)NHR', -NHC(S)NHR', -NR''C(O)NH₂, -NR''C(S)NH₂, -NR''C(O)NHR'', -NR''C(S)NHR'', -NHC(O)NR'R'', -NHC(S)NR'R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR''C(S)NR'R'', -NHS(O)₂NHR', -NR'S(O)₂NH₂, -NR'S(O)₂NHR'', -NHS(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂NR'R'', -NHR', y -NR'R'' en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal grupo. Cada Rd', R'' y R''' puede referirse, independientemente, a hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo, haloalcoxi o grupos tialcoxi C₁₋₈, o grupos aril-alquilo C₁₋₄ no sustituidos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3-, 4-, 5-, 6-, o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. R', R'' y R''' pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{a1}, halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(S)R^{a1}, -C(O)R^{a1}, -C(S)R^{a1}, -C(O)OR^{a1}, -C(S)OR^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}, -C(O)NHR^{a1}, -C(S)NHR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -C(S)NR^{a1}R^{a2}, -S(O)₂NHR^{a1}, -S(O)₂NR^{a1}R^{a2}, -C(NH)NHR^{a1}, -C(NH)NR^{a1}R^{a2}, -NHC(O)R^{a1}, -NHC(S)R^{a1}, -NR^{a1}C(O)R^{a2}, -NR^{a1}C(S)R^{a2}, -NHS(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a2}, -NHC(O)NHR^{a1}, -NHC(S)NHR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NH₂, -NR^{a1}C(S)NH₂, -NR^{a1}C(O)NHR^{a2}, -NR^{a1}C(S)NHR^{a2}, -NHC(O)NR^{a1}R^{a2}, -NHC(S)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}, -NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}, -NHS(O)₂NHR^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NH₂, -NR^{a1}S(O)₂NHR^{a2}, -NHS(O)₂NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a2}R^{a3}, -NHR^{a1}, y -NR^{a1}R^{a2} en un número que varía de cero a (2n'+1), donde n' es el número total de átomos de carbono en tal grupo. Cada R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} se refiere, independientemente, a hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo, haloalcoxi o grupos tialcoxi C₁₋₈, o grupos aril-alquilo C₁₋₄ no sustituidos. R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{b1}, halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^{b1}, -SR^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OC(S)R^{b1}, -C(O)R^{b1}, -C(S)R^{b1}, -C(O)OR^{b1}, -C(S)OR^{b1}, -S(O)R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -C(O)NHR^{b1}, -C(S)NHR^{b1}, -C(O)NR^{b1}R^{b2}, -C(S)NR^{b1}R^{b2}, -S(O)₂NHR^{b1}, -S(O)₂NR^{b1}R^{b2}, -C(NH)NHR^{b1}, -C(NH)NR^{b1}R^{b2}, -NHC(O)R^{b1}, -NHC(S)R^{b1}, -NR^{b2}C(O)R^{b1}, -NR^{b1}C(S)R^{b2}, -NHS(O)₂R^{b1}, -NR^{b1}S(O)₂R^{b2}, -NHC(O)NHR^{b1}, -NHC(S)NHR^{b1}, -NR^{b1}C(O)NH₂, -NR^{b1}C(S)NH₂, -NR^{b1}C(O)NHR^{b2}, -NR^{b1}C(S)NHR^{b2}, -NHC(O)NR^{b1}R^{b2}, -NHC(S)NR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}C(O)NR^{b2}R^{b3}, -NR^{b3}C(S)NR^{b1}R^{b2}, -NHS(O)₂NHR^{b1}, -NR^{b1}S(O)₂NH₂, -NR^{b1}S(O)₂NHR^{b2}, -NHS(O)₂NR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}S(O)₂NR^{b2}R^{b3}, -NHR^{b1}, y -NR^{b1}R^{b2} en un número que varía de cero a (2p'+1), donde p' es el número total de átomos de carbono en tal grupo. Cada R^{b1}, R^{b2} y R^{b3} se refiere, independientemente, a hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo, haloalcoxi o grupos tialcoxi C₁₋₈, o grupos aril-alquilo C₁₋₄ no sustituidos.

Los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y generalmente se seleccionan de: R', halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR', -SR', -OC(O)R', -OC(S)R', -C(O)R', -C(S)R', -C(O)OR', -C(S)OR', -S(O)R', -S(O)₂R', -C(O)NHR', -C(S)NHR', -C(O)NR'R'', -C(S)NR'R'', -S(O)₂NHR', -S(O)₂NR'R'', -C(NH)NHR', -C(NH)NR'R'', -NHC(O)R', -NHC(S)R', -NR''C(O)R', -NR''C(S)R'', -NHS(O)₂R', -NR'S(O)₂R'', -NHC(O)NHR', -NHC(S)NHR', -NR''C(O)NH₂,

-NR'C(S)NH₂, -NR'C(O)NHR", -NR'C(S)NHR", -NHC(O)NR'R", -NHC(S)NR'R", -NR'C(O)NR'R"', -NR''C(S)NR'R", -NHS(O)₂NHR", -NR'S(O)₂NH₂, -NR'S(O)₂NHR", -NHS(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂NR'R"', -NHR', -NR'R", -N₃, perfluoro alcoxi (C₁-C₄), y perfluoro alquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias libres en el sistema de anillo aromático; y donde R', R" y R"' se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aril-alquilo C₁₋₄, and ariloxi-alquilo C₁₋₄. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo por un enlace alqueno o una agrupación alqueno de 1-4 átomos de carbono. R', R" y R"' pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{a1}, halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(S)R^{a1}, -C(O)R^{a1}, -C(S)R^{a1}, -C(O)OR^{a1}, -C(S)OR^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}, -C(O)NHR^{a1}, -C(S)NHR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -C(S)NR^{a1}R^{a2}, -S(O)₂NHR^{a1}, -S(O)₂NR^{a1}R^{a2}, -C(NH)NHR^{a1}, -C(NH)NR^{a1}R^{a2}, -NHC(O)R^{a1}, -NHC(S)R^{a1}, -NR^{a2}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}C(S)R^{a2}, -NHS(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a2}, -NHC(O)NHR^{a1}, -NHC(S)NHR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NH₂, -NR^{a1}C(S)NH₂, -NR^{a1}C(O)NHR^{a2}, -NR^{a1}C(S)NHR^{a2}, -NHC(O)NR^{a1}R^{a2}, -NHC(S)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}, -NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}, -NHS(O)₂NHR^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NH₂, -NR^{a1}S(O)₂NHR^{a2}, -NHS(O)₂NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a2}R^{a3}, -NHR^{a1}, -NR^{a1}R^{a2}, -N₃, perfluoro alcoxi (C₁-C₄), y perfluoro alquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias libres en el sistema de anillo aromático; y donde cada R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} se selecciona independientemente de hidrógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aril alquilo C₁₋₄, o ariloxi-alquilo C₁₋₄. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo mediante una agrupación alqueno de 1-4 átomos de carbono.

Quando están presentes dos sustituyentes sobre átomos adyacentes de un anillo de arilo sustituido o de heteroarilo sustituido, tales sustituyentes pueden estar opcionalmente reemplazados con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Como alternativa, cuando dos sustituyentes están presentes en átomos adyacentes de un anillo de arilo sustituido o de heteroarilo sustituido, tales sustituyentes pueden estar opcionalmente reemplazados con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente reemplazado con un doble enlace. Como alternativa, cuando dos sustituyentes están presentes en átomos adyacentes de un anillo de arilo sustituido o de heteroarilo sustituido, tales sustituyentes pueden estar opcionalmente reemplazados con un sustituyente de la fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t, donde s y t son números enteros independientemente de 0 a 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido.

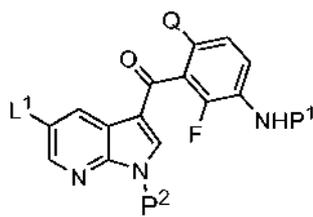
"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se une a un grupo reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene su reactividad. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en T.W. Greene and P.G. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 4^a ed. 2006), Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992), and Harrison and Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trimetil sililo (TMS), 2-trimetilsililetanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), nitroveratrilocarbonilo (NVOC), tri-isopropilsililo (TIPS), fenilsulfonilo y similares (véase también, Boyle, A. L. (Editor), *Carbamatos, amidas, derivados de N-sulfonilo, grupos de fórmula -C(O)OR*, en donde R es, por ejemplo, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CHCH₂-, y similares, grupos de la fórmula -C(O)R', en donde R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares, grupos de fórmula -SO₂R", donde R" es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6-trimetil-4-metoxifenilo, y similares, y grupos que contienen silanilo, tales como 2-trimetilsililetoximetilo, *t*-butildimetilsililo, triisopropilsililo, y similares, *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, John Wiley and Sons, Nueva York, Volumen 1, 2000).

La expresión "grupo protector lábil" se refiere a aquellos grupos protectores que son removibles en condiciones moderadas que no afectan significativamente a otros grupos protectores o al resto de la molécula.

La expresión "grupo saliente" tiene el significado asociado convencionalmente con la misma en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo e incluye halo (tal como cloro, bromo, y yodo), alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (por ejemplo, acetoxi), arilcarbonilo, mesiloxi, tosilo, trifluorometanosulfonilo, ariloxi (por ejemplo, 2,4-dinitrofenoxi), metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino, y similares.

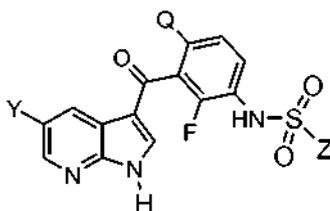
Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en donde los sustituyentes P¹, P², L¹ y Q son como se definen en el Sumario de la Invención. En una realización, P¹ es H. Los compuestos de fórmula (I) son intermedios útiles para la síntesis de diversas moléculas biológicamente activas, por ejemplo, compuestos de fórmula (III):



(III)

10 en donde Y es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; Z es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, cicloalquilamino opcionalmente sustituido, arilamino opcionalmente sustituido, heteroarilamino opcionalmente sustituido o NH₂. Q es H o F. En una realización, Q es F.

15 En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (I), P¹ puede retirarse selectivamente en presencia del grupo P². La escisión selectiva de P¹ puede conseguirse ajustando las condiciones de reacción, tales como temperatura, pH, tiempo de reacción y similares. En algunas realizaciones, P¹ es 9-fluorenilmetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, trimetilsililo o t-butildifenilsililo. En una realización preferida, P¹ es H.

20 En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (I), P² es R³-C(O)- o R⁴O-C(O)-, en donde cada R³ y R⁴ se selecciona, independientemente, de alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₂, etinilo, alilo o vinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^a independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OH, alquil C₁₋₆-OC(O)-, alquilo C₁₋₆-C(O)O- o -SiMe₃, en donde la porción alifática de R^a está sustituida opcionalmente además con 1-3 R^b seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NO₂ o -OH. En otros casos, cada R³ y R⁴ se selecciona, independientemente, de metilo, etilo, fenilo, 2,2,2-tricloroetilo, (CH₃)₂CHC≡C-, 2-trimetilsililetilo, 1-metil-1-feniletilo, ciclobutilo, ciclopropilo, alilo, vinilo, 1-adamantilo, bencilo o difenilmetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^a. En algunas realizaciones, R^a es F, Cl, Br, I, -CH₃, fenilo, t-butilo, MeO-, -NO₂, -CN, -CF₃, CF₃O-, -OH o -CH≡CH₂. En una realización, P² es 2,6-diclorofenilcarbonilo. En otra realización, P² es 2,5-diclorofenilcarbonilo, 2,3-diclorofenilcarbonilo o 2,4-diclorofenilcarbonilo. En ciertas realizaciones, P² es fenilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN o NO₂. Todas las demás variables L¹, P¹ y Q son como se han definido en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

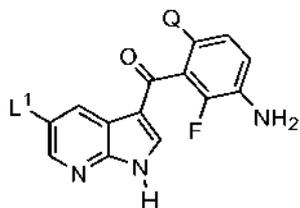
35 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), L¹ es Br, Cl, I, tosilo-, mesilo-, trifluorometanosulfonilo-, R¹SO₂O- o R²C(O)O, en donde cada R¹ y R² se selecciona, independientemente, de arilo, aril-alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^c seleccionados de halógeno, -CH=CH₂, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^d, -SR^d, -OC(O)R^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(S)OR^d, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -C(O)NHR^d, -C(O)NR^dR^d, -S(O)₂NHR^d, -S(O)₂NR^dR^d, -C(NH)NHR^d, -C(NH)NR^dR^d, -NHC(O)R^d, -NR^dC(O)R^d, -NHS(O)₂R^d, -NR^dS(O)₂R^d, -NHC(O)NHR^d, -NHR^d o -NR^dR^d, en donde cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o arilo. En algunos casos, R^d es -CH₃, etilo o fenilo. En algunas realizaciones, L¹ es Br, Cl, I, tosilo-, mesilo-, trifluorometanosulfonilo-, CF₃C(O)O- o CH₃C(O)O-. En una realización, L¹ es Br o Cl. Todas las demás variables, P¹, P² y Q son como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

45 En una realización de compuestos de fórmula (I), P¹ es H; y Q es F. En otra realización, P¹ y Q son H. En otra realización más, P¹ es H; L¹ es Br o Cl; y Q es F. En una realización preferida de compuestos de fórmula (I), L¹ es Br o Cl; P¹ es H; y P² es 2,6-diclorofenilcarbonilo.

50 Métodos

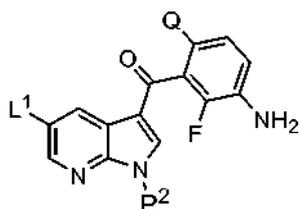
En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmulas (I) y (Ia). El

método comprende poner en contacto/hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

5 con un agente de fórmula: P²-X¹ en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (Ia):



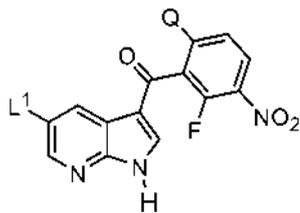
(Ia);

y

10 poner en contacto/hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con un agente de fórmula: P¹-X³ en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula (I). Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un agente de fórmula: P¹-X³ para formar un producto intermedio, seguido de hacer reaccionar el producto intermedio con un agente de fórmula: P²-X¹. X³ se selecciona de Br, Cl, I, tosil-O-, mesil-O-, trifluorometanosulfonil-O-, CF₃C(O)O- o CH₃C(O)O-. X³ es un grupo saliente. En una realización, X³ es Cl, Br, I, tosil-O-, mesil-O-, CF₃S(O)₂O-, CF₃C(O)O- o CH₃C(O)O-. P¹ un grupo protector lábil. En una realización, P¹ es 9-fluorenilmetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, trimetilsililo o t-butildifenilsililo. En una realización, P² es H. En otra realización, P² es un grupo protector de amino como se encuentra en T.W. Greene and P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 4^a ed. 2006) o como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. Q es H o F. L¹ es Br, Cl, I, R¹-SO₂O- o R²C(O)O, en donde cada R¹ y R² es, independientemente, arilo opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R¹ y R² se selecciona independientemente de arilo, aril-alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^c, en donde cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ o arilo. En algunos casos, R^d es -CH₃, etilo o fenilo. En algunas realizaciones, L¹ es Br, Cl, I, tosil-O-, mesil-O-, trifluorometanosulfonil-O-, CF₃C(O)O- o CH₃C(O)O-. En una realización preferida, L¹ es Br o Cl.

25 En algunas realizaciones, las reacciones para preparar compuestos de fórmulas (I) o (Ia) pueden llevarse a cabo en presencia de una base disuelta en un disolvente orgánico. Algunas bases preferidas incluyen dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y combinaciones de las mismas. DMAP generalmente está presente en una cantidad catalítica de aproximadamente 0,05, 0,07, 0,08, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o 0,5 equivalentes. TEA o DIPEA pueden variar de aproximadamente 1-5 equivalentes, por ejemplo, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0 o 5,0 equivalentes. Los disolventes orgánicos usados incluyen, aunque sin limitación, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-THF, acetonitrilo, diclorometano y benceno. Un disolvente preferido es 2-metil-THF. Los disolventes pueden estar presentes en diversos volúmenes, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 12 volúmenes.

35 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse poniendo en contacto un compuesto de fórmula (V):

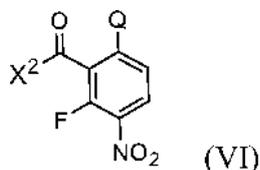


(V)

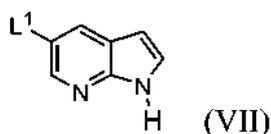
40 con un agente reductor en condiciones suficientes para formar los compuestos de fórmula (II). Las variables, L¹ y Q son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En una realización, L¹ es Br y Q es F. El agente reductor puede ser, aunque sin limitación, cloruro de estaño dihidrato (SnCl₂·2H₂O). Normalmente, se usan 1-5 equivalentes (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 equivalentes) del agente reductor. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 40-90 °C, preferentemente aproximadamente 50-70 °C, más preferentemente de aproximadamente 60 °C. Los disolventes para la reacción pueden ser 2-metil-THF o una mezcla de acetato de etilo/THF 1:1. Los volúmenes de los disolventes pueden ser de aproximadamente 5 a 100 o de aproximadamente 7 a 80. En una realización, un compuesto de fórmula (V) se trata con 3 o 4 equivalentes de

SnCl₂ en 80 volúmenes de acetato de etilo/THF 1;1 o 7 volúmenes de 2-metil THF at 60 °C.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

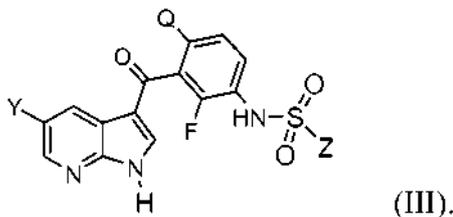


con un compuesto de fórmula (VII):



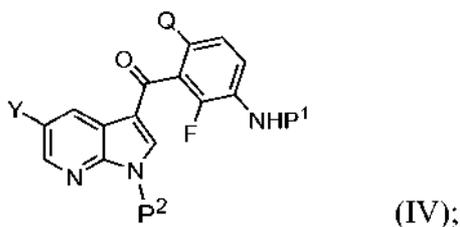
15 en presencia de un haluro metálico, tal como AlCl₃ en condiciones suficientes para formar los compuestos de fórmula (V). X² se selecciona de Br, Cl, I, tosil-O-, mesil-O-, trifluorometanosulfonil-O-, CF₃C(O)O- o CH₃C(O)O-. Las variables, L¹ y Q son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En una realización preferida, X² es Br o Cl. En una realización, Q es F, L¹ es Br y X² es Cl. Los disolventes usados en la reacción incluyen, aunque sin limitación, CH₃NO₂, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, benceno, tolueno y combinaciones de los mismos. En una realización, el disolvente es dicloroetano.

También se describe en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (III):

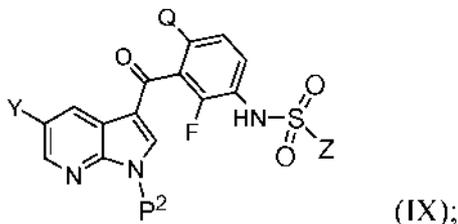


En una realización, el método comprende las etapas de acoplamiento, sulfonilación y desprotección. Por ejemplo, el método comprende:

- 25 (i) poner en contacto un compuesto de fórmulas (I) o (Ia) con un agente de fórmula: Y-B(OR⁵)₂ (es decir, la fórmula IVb) o de fórmula: Y-Sn(Bu)₃ (es decir, la fórmula IVc) y un complejo de paladio o níquel en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (IV):



- (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente de fórmula: A¹-S(O)₂-Z (es decir, la fórmula IVa) en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (IX):

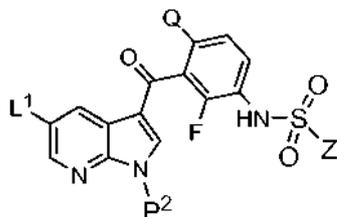


y

(iii) retirar el grupo protector P² en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula (III).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse llevando a cabo la reacción de sulfonilación en primer lugar, seguido de acoplamiento de Suzuki y retirada del grupo protector P². Por ejemplo, el método comprende:

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un agente de fórmula: A¹-S(O)₂-Z (es decir, la fórmula IVa) en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII);

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un agente de fórmula (IVb): Y-B(OR⁵)₂ o de fórmula (IVc): Y-Sn(Bu)₃ y un complejo de paladio o níquel en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (IX); y

(iii) retirar el grupo protector P² en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula (III), en donde:

Q es H o F;

P¹ y P² son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento;

R⁵ es -OH, alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes -OR⁵ junto con el átomo de boro al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

A¹ es un grupo saliente;

Y es un arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

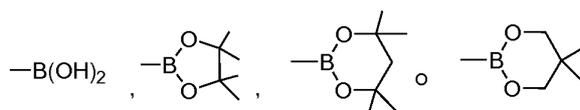
Z es -N(R⁶)(R⁷) o -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰); en donde:

R⁶ y R⁷ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cuatro a ocho miembros que tiene 0-2 átomos adicionales como miembros del anillo seleccionados de N, O o S, en donde el anillo de cuatro a ocho miembros está opcionalmente sustituido; y

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o -X²R¹¹, en donde X² es -NR¹², O S; R¹² es H, alquilo C₁₋₆ o arilo; y R¹¹ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, donde R¹¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R⁹ seleccionados de halógeno, -CN, -CH≡CH₂, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^f, -SR^f, -OC(O)R^f, -OC(S)R^f, -C(O)R^f, -C(S)R^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -C(NH)NR^fR^f, -NHC(O)R^f, -NHC(S)R^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NHS(O)₂R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, -NR^fR^f y R^f, en donde R^f es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, donde R^f está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁹ seleccionados de -CN, -CH≡CH₂, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^h, -SR^h, -OC(O)R^h, -OC(S)R^h, -C(O)R^h, -C(S)R^h, -C(O)OR^h, -C(S)OR^h, -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, -C(O)NHR^h o R^h, en donde R^h es alquilo C₁₋₆; o dos cualquiera de los grupos R⁸, R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo no aromático opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O o S. En algunos casos, en cada aparición, al menos dos de los grupos R⁸, R⁹ y R¹⁰ no son hidrógeno simultáneamente.

En una realización, Q es F. En otra realización, Q es H. En otra realización más, Y es 4-clorofenilo; Z es propilo; Q es F; R⁵ es -OH; P¹ es H; y P² es 2,6-diclorofenilcarbonilo.

Los agentes Y-B(OR⁵)₂ (es decir, la fórmula IVb) o Y-Sn(Bu)₃ (es decir, la fórmula IVc) son cualquiera de los que están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía. En algunas realizaciones, -B(OR⁵)₂ es:



En una realización, $Y-B(OR^5)_2$ es $Y-B(OH)_2$. Y es como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

5

El agente $A^1-S(O)_2-Z$ (es decir, la fórmula IVa) está disponible en el mercado o puede prepararse fácilmente de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía. El grupo saliente A^1 puede ser Cl, Br, I, tosil-O-, mesil-O-, $CF_3S(O)_2O-$, $CF_3C(O)O-$ o $CH_3C(O)O-$. En una realización, A^1 es Cl.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), Y se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo o 5-isotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^e ; o 1-3 grupos R^f ; o 1-3 grupos R^g ; o 1-3 grupos R^h . En

15 ciertos casos, R^e es F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, etilo, CH₃O, EtO-, -NO₂, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, 1-cianociclopropilo, metilamino, dimetilamino, metiltio, acetoxi, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilamino, 2-ciclopropiletilamino, 1-hidroxi-1-metiletilo, metilcarbamoilo, 1-carboxiciclopropilo, 1-carbamoilciclopropilo, 1-metoxicarbonilciclopropilo, 1-cianoisopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, 1-hidroxiisopropilo, ciclobutoxi, ciclopentoxi,

20 ciclohexiloxi, 4-morfolino, 4-hidroxipiperidinilo, 1-piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-t-butoxicarbonilpiperazinilo, azetidino, pirrolidinilo, ciclopropilcarbamoilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-dimetilamino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. Las otras variables Q y Z son como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), Y es fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O, -NO₂, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, 1-cianociclopropilo, metilamino, dimetilamino, metiltio, acetoxi, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilamino, 2-ciclopropiletilamino o 1-hidroxi-1-metiletilo o metilcarbamoilo. Las otras variables Q y Z son como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

30

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (III), Y se selecciona de 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-amino-quinazolin-5-ilo, 2-amino-quinazolin-6-ilo, 2-amino-quinazolin-6-ilo, 2-amino-quinazolin-7-ilo, 2-amino-quinazolin-8-ilo, 2-oxo-6-indolinilo, 2-oxo-4-indolinilo, 2-oxo-5-indolinilo, 2-oxo-7-indolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo o 1H-indazol-7-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O, C₂H₅O-, -NO₂, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, 1-cianociclopropilo, 1-carboxiciclopropilo, 1-carbamoilciclopropilo, 1-metoxicarbonilciclopropilo, 1-cianoisopropilo, 1-hidroxiciclopropilo, 1-hidroxiisopropilo, ciclobutoxi, ciclopentoxi,

35 ciclohexiloxi, 4-morfolino, 4-hidroxipiperidinilo, 1-piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-t-butoxicarbonilpiperazinilo, azetidino, pirrolidinilo, ciclopropilcarbamoilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-dimetilamino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, metilamino, dimetilamino, metiltio, acetoxi, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, metilcarbamoilo, isopropilo, 1-pirrolidinilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilamino, 2-ciclopropiletilamino o 1-hidroxi-1-metiletilo. En ciertos casos, Y es 4-clorofenilo. En otros casos, Y es 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O, -NO₂, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, metilamino, dimetilamino, metiltio, acetoxi, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, metilcarbamoilo, isopropilo, 1-pirrolidinilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclopropiletilamino, 2-ciclopropiletilamino o 1-hidroxi-1-metiletilo. Las otras variables Q y Z son como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

40

45

50

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (III), Z es 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 3-oxazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 2-isoxazolidinilo, 2-isotiazolidinilo, 1-pirazolidinilo, 1-piperazinilo, 1-hexahidropirimidinilo o 1-hexahidropiridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^e . En ciertos casos, R^e es F, CH₃, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -CH₃, CH₃(CO)NH-, vinilo, propen-3-ilo o CH₃(CO)(CH₃)N-. Las otras variables Q e Y son como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

55

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (III), Z se selecciona de 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 3-oxazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 2-isoxazolidinilo, 2-isotiazolidinilo, 1-pirazolidinilo, 1-piperazinilo, 1-hexahidropirimidinilo o 1-hexahidropiridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes R^i seleccionados de F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-,

60

- CH₃O, -NO₂, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, 1-cianociclopropilo, metilamino, dimetilamino, metiltio, acetoxi, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, metilcarbamoilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-oxetano, 3-oxetano, 2-oxetanilmetilo, 3-oxetanilmetilo, 2-tetrahidrofuranoilo, 3-tetrahidrofuranoilo, 2-tetrahidrofuranoilmetilo, 3-tetrahidrofuranoilmetilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 4-morfolinilo, 2-morfolinilo o 3-morfolinilo. En ciertos casos, Rⁱ es F, CH₃, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -CH₃, CH₃(CO)NH-, vinilo, propen-3-ilo o CH₃(CO)(CH₃)N-. Las otras variables Q e Y son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.
- 10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (III), Z es alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos Rⁱ seleccionados de F, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, 1-cianociclopropilo, metilamino, dimetilamino, metiltio, acetoxi, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, metilcarbamoilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-oxetano, 3-oxetano, 2-oxetanilmetilo, 3-oxetanilmetilo, 2-tetrahidrofuranoilo, 3-tetrahidrofuranoilo, 2-tetrahidrofuranoilmetilo, 3-tetrahidrofuranoilmetilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 4-morfolinilo, 2-morfolinilo o 3-morfolinilo. En una realización, Z es propilo. Las otras variables Q e Y son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.
- 20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (III), Z se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, 4-morfolino, 4-tiomorfolino, 3-oxazolidino, 3-tiazolidino, 2-isoxazolidino, 2-isotiazolidino, 1-pirazolidino, 1-piperazino, 1-hexahidropirimidino, 1-hexahidropiridazino, (CH₃)(CF₃CH₂)N-, ciclopropilmetilamino, sec-butilo, pentan-2-ilo y pentan-3-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^k seleccionados de F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, 1-cianociclopropilo, metilamino, dimetilamino, metiltio, acetoxi, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, metilcarbamoilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-oxetano, 3-oxetano, 2-oxetanilmetilo, 3-oxetanilmetilo, 2-tetrahidrofuranoilo, 3-tetrahidrofuranoilo, 2-tetrahidrofuranoilmetilo, 3-tetrahidrofuranoilmetilo, 1-pirrolidino, 2-pirrolidino, 3-pirrolidino, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 4-morfolino, 2-morfolino o 3-morfolino. En un caso, R^k es -F, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -CH₃, CH₃(CO)NH-, vinilo, propen-3-ilo o CH₃(CO)(CH₃)N-. En otro caso, R^k es -F, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, -CH₃, CH₃(CO)NH- o CH₃(CO)(CH₃)N-. En otro caso más, R^k es vinilo o propen-3-ilo. Las otras variables Q e Y son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.
- 35 Pueden usarse diversos complejos de paladio o níquel para la preparación de compuestos de fórmula (III). Preferentemente, se usan complejos de paladio y fosfina en la reacción. Los complejos de paladio incluyen, aunque sin limitación, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio, bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio, diacetobis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₂), Pd(OAc)₂, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), y dicloro[1,1'-bis(di-*i*-propil-fosfino)ferroceno]paladio (II). En una realización, el complejo de paladio es PdCl₂(PPh₃)₂. Los complejos de paladio pueden estar presentes entre 0,01 y 0,1 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 0,01, 0,02, 0,025, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 o 0,1 equivalentes. Los complejos de níquel a modo de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, NiCl₂(dppf), cloruro de bis(triciclohexilfosfina) níquel(II) (NiCl₂(PCy₃)₂) y NiCl₂(PPh₃)₂.
- 45 La reacción de acoplamiento de Suzuki puede llevarse a cabo en diversos disolventes incluyendo, aunque sin limitación, tolueno, dioxano, THF, 2-metil-THF, agua o una mezcla de los mismos. En una realización, la reacción se lleva a cabo en dioxano o 2-metil-THF. La reacción puede realizarse a una temperatura entre 50-100 °C, 60-90 °C o 70-85 °C. En una realización, la reacción se realiza usando 0,025-0,05 eq. de PdCl₂(PPh₃)₂, 2-3 equiv. de K₂CO₃ o NaHCO₃, 1 eq. del compuesto de fórmula (I), 1,5-2 eq. del compuesto de fórmula (IVb), 10 volúmenes de dioxano y 5 volúmenes de agua.
- 50 La reacción de sulfonilación puede llevarse a cabo en diversos disolventes incluyendo, aunque sin limitación, piridina, diclorometano, THF, acetonitrilo, tolueno, dioxano, 2-metil-THF o una mezcla de los mismos. Puede usarse un exceso de disolventes durante la reacción, por ejemplo, los disolventes pueden ser 1-5 equivalentes, tal como 1, 1,5, 2, 2,5, 3 o 4 equivalentes. La temperatura para la reacción puede mantenerse a aproximadamente 50-110 °C, por ejemplo, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105 o 110 °C. En una realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente mixto de piridina y 10 volúmenes de dioxano a aproximadamente 100 °C.
- 55 La reacción de desprotección puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con NH₃ disuelto en un disolvente orgánico a una temperatura de aproximadamente 50-110 °C, por ejemplo, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105 o 110 °C. Los disolventes usados incluyen, aunque sin limitación, metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), THF, dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, isopropanol (IPA) o combinaciones de los mismos. En una realización, la reacción puede realizarse a 55 °C en presencia de NH₃ (5 eq.), MeOH (5 equiv., 10 volúmenes) y DMA (5 volúmenes). En otra realización, la reacción puede realizarse a 100 °C en presencia de THF (5 volúmenes) y NH₃/IPA (12 eq.).
- 60
- 65

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no limitar la invención reivindicada.

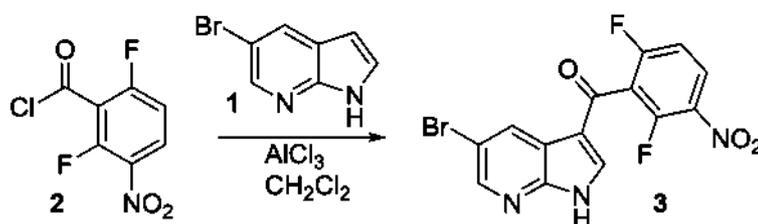
- 5 Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas, y se reivindican todas estas variantes de tales compuestos.

Los expertos en la técnica reconocerán también que, durante los procedimientos de tratamiento convencionales de química orgánica, se usan frecuentemente ácidos y bases. En ocasiones se producen sales de los compuestos
10 precursores, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos dentro de esta patente.

Ejemplo de Referencia 1: Preparación de (5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)metanona (3)

15

Esquema 1.

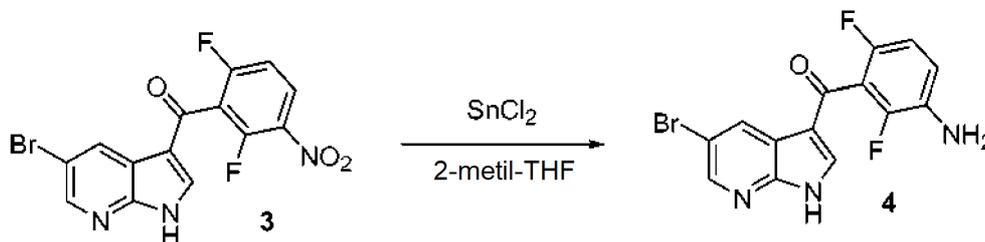


20 A un matraz de 50 litros se le añadió 1,2-dicloroetano (DCE, 20 l), seguido de 5-bromoazaindol (1) (2 kg, 10,152 mol) para dar como resultado una suspensión de color naranja. Se añadió lentamente cloruro de aluminio (5,421 kg, 40,608 mol) al matraz. Los primeros 1,5 kg de la adición fueron exotérmicos dando como resultado una solución de color oscuro. El resto del AlCl₃ se añadió para dar una mezcla de reacción. A la mezcla de reacción se le añadió
25 cloruro de 2,6-difluoro-3-nitrobenzoilo 2 (2,25 kg, 10,125 mol) mediante un embudo de adición durante un periodo de 1,5 h. Durante la adición, la temperatura de reacción se mantuvo a o por debajo de 45 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente (~22 °C) y se transfirió a 2 matraces separados de 20 l. Se añadieron agua (25 l) y acetonitrilo (12 l) a un matraz de 50 litros y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo una solución de agua/acetonitrilo mientras se mantenía la temperatura a o por debajo de 40 °C. La mezcla obtenida se filtró, y el filtrado se lavó con acetonitrilo:agua (1:1, 2x4 l), agua (4 l) y acetonitrilo (4 l), seguido de secado al vacío. Se obtuvo el compuesto 3 (2,948 kg, 73,4 % de rendimiento). MS (ESI): M+H⁺ = 382,9 y 383,9. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 7,55 (1H, m), 8,47 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,25 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 2: Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metanona (4)

35

Esquema 2.

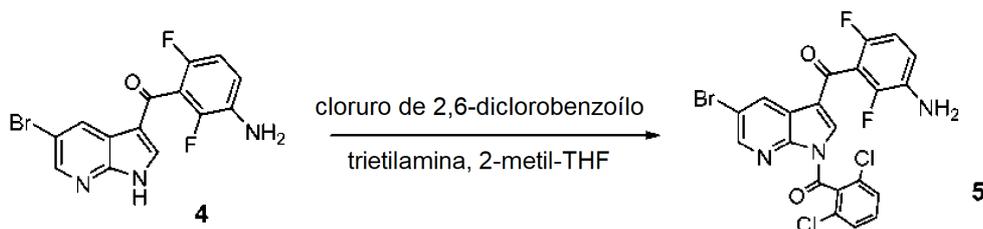


40 A un matraz de 50 litros se le añadió 2-metil-tetrahidrofurano (2-metil-THF) (36 l), compuesto 3 (2,85 kg, 7,455 mol) y cloruro de estaño (II) (5,03 kg, 22,365 mol). La mezcla se calentó a 60 °C. Tras la finalización, la reacción se inactivó con una solución acuosa de carbonato potásico (20 %). La mezcla resultante se filtró con celite y el residuo sólido se lavó con 2-metil-THF y tetrahidrofurano (THF). El filtrado se lavó con una solución acuosa de NaCl (15 l, 10 %) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa de NaCl (15 l, 20 %) y se concentró en un rotavapor para producir el compuesto 4 (2,536 kg, rendimiento del 96,65 %). MS (ESI): M+H⁺ = 353 y 354. RMN de ¹H (DMSO- d₆, δ ppm): 5,22 (2H, s), 6,93 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,47 (1H, d J = 2,3 Hz), 8,54 (1H, d J = 1,6 Hz), 13,2 (1H, s).

Ejemplo 3: Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-[5-bromo-1-(2,6-diclorobenzoil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metanona (5)

50

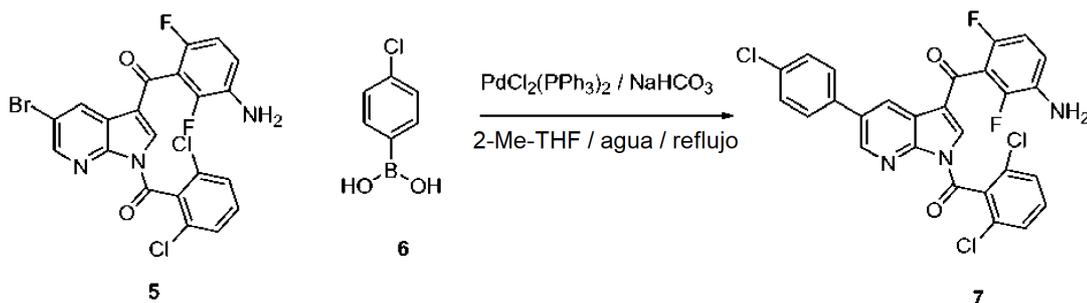
Esquema 3.



5 El compuesto 4 (2,5 kg, 7,114 mol) obtenido del Ejemplo de Referencia 2 se añadió a un matraz de 50 l y se enfrió a 9,3 °C. Al compuesto 4 en el matraz de 50 l se le añadió trietilamina (0,864 kg, 8,537 mol), seguido de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,087 kg, 0,711 mol) y cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (1,34 kg, 6,40 mol) en 2-metil-THF (25 l) durante un periodo de 2 h. La reacción se interrumpió con metanol (0,30 l a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de NaCl (12,5 l, 15 %) y celite (0,5 kg). La mezcla se agitó y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se añadieron 5 volúmenes de heptanos. La solución resultante se agitó durante 10 aproximadamente 1 h y se secó con sulfato sódico (1 kg) y se filtró. El compuesto 5 se aisló retirando los disolventes al vacío (3,47 kg, rendimiento del 92,93 %). MS (ESI): M+H⁺ = 524, 525,8, 527,8, RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 5,36 (2H, s), 7,01 (2H, m), 7,68 (3 H, s), 8,34 (1H, sa), 8,61 (1H, sa), 8,72 (1H, d J = 2,3 Hz).

15 **Ejemplo de Referencia 4: Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-[5-(4-clorofenil)-1-(2,6-diclorobenzoil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metanona (7)**

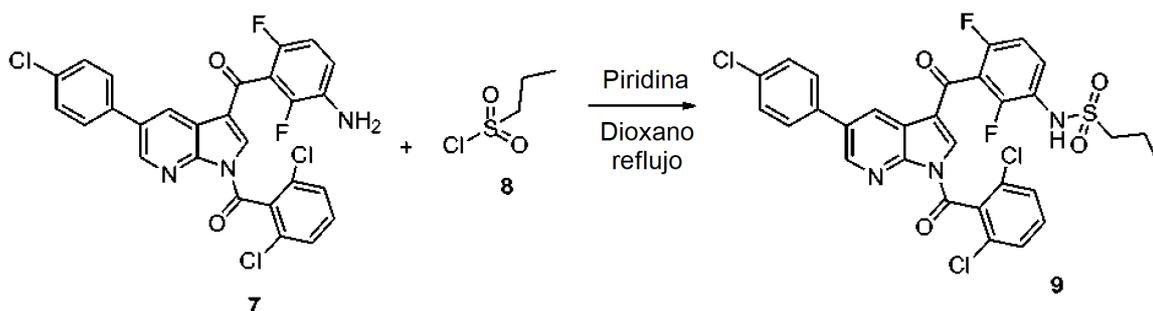
Esquema 4.



20 En una atmósfera de nitrógeno, se cargó un matraz de 50 l con el compuesto 5 (1,735 kg, 3,304 mol) preparado a partir del Ejemplo 3 en 2-metil-THF, ácido borónico 6 (0,877 kg, 5,617 mol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,116 kg, 0,165 mol) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (0,833 kg, 9,912 mol) (8,7 l). La mezcla de reacción se desgasifica y se calienta a reflujo durante 7 horas y se agita a temperatura ambiente durante una noche. El compuesto 6 (129,0 g) y PdCl₂(PPh₃)₂ (6,6 g) se añaden de nuevo y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h más. Se añade 25 celite (1,735 kg) y la mezcla se agita durante 30 minutos y después se filtra a través de un lecho corto de celite. El residuo se lava con 2-metil-THF. La capa orgánica se separa, se lava con una solución acuosa de NaCl al 10 % (4 l) tres veces, se lava adicionalmente con una solución acuosa de NaCl al 20 %, se filtra y se seca sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentra retirando aproximadamente un 80- 85 % de disolvente, se añade acetato de etilo (3,5 l) y se agita durante una noche. La mezcla se filtra y se lava con acetato de etilo (2x3,5 l) dos veces. El compuesto 7, se 30 aísla después de retirar los disolventes y secar a 45 °C durante 48 horas (2,765 kg, rendimiento del 74 %).

Ejemplo de Referencia 5: Preparación de N-[3-[5-(4-clorofenil)-1-(2,6-diclorobenzoil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]propan-1-sulfonamida (9)

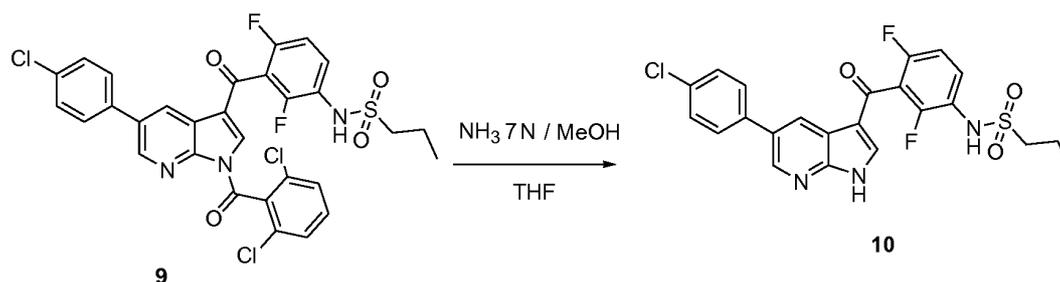
Esquema 5.



A un compuesto **7** (2,76 kg, 4,961 mol) en dioxano (25 l) se le añade piridina (3,92 kg, 49,6 mol), seguido del compuesto **8** (2,42 kg, 16,99 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita durante una noche. El disolvente de dioxano se retira por destilación y la reacción se interrumpe añadiendo una mezcla de acetato de etilo (16 l) y agua (14 l). La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se separa en una capa orgánica y una capa acuosa. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de NaCl al 10 % (20 l) seguido de una solución acuosa de NaCl al 20 % (20 l). La capa orgánica se separa, se agita en presencia de carbono activado (350 g) y se filtra a través de celite. El compuesto **9** se aísla retirando los disolventes al vacío (1,81 kg, rendimiento del 52 %).

Ejemplo de Referencia 6: Preparación de N-[3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluorofenil]propan-1-sulfonamida (10**)**

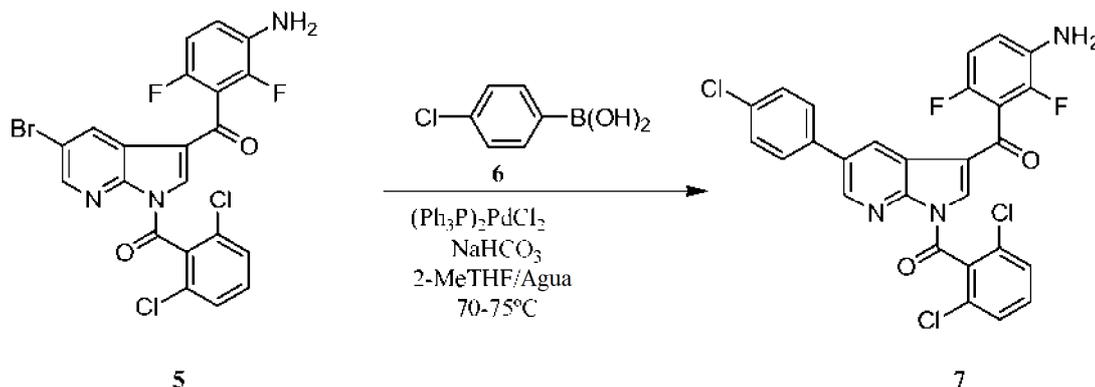
Esquema 6.



A un recipiente a alta presión se le añade el compuesto **9** (1,70 kg, 2,567 mol) en THF (5 l), seguido de una solución de amoníaco/alcohol isopropílico (30,80 mol de amoníaco en 12 l de alcohol isopropílico). La mezcla se calienta a 100 °C durante una noche. Cuando la reacción se ha completado, los disolventes se retiran al vacío y el residuo se disuelve en isopropanol. El compuesto **10** se aísla y purifica adicionalmente por recristalización usando una mezcla de THF (7 l) e isopropanol (14 l). Rendimiento: 0,763 kg (60,7 %).

Ejemplo de Referencia 7: Preparación de (3-amino-2,6-difluorofenil)-[5-(4-clorofenil)-1-(2,6-diclorobenzoyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metanona (7**)**

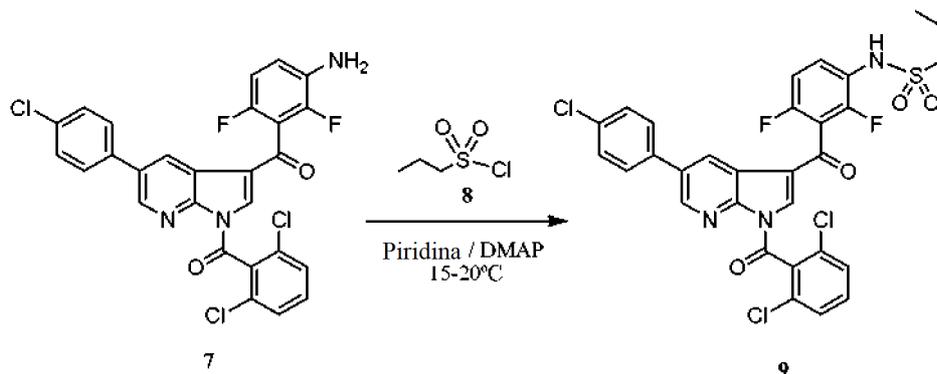
Esquema 7.



El compuesto **5** (900 g; 1,7 mol), compuesto **6** (375,8 g; 1,4 mol), bicarbonato sódico (302,6 g; 2,1 mol) seguido de 3-metil-THF (9 l) y agua (4,5 l) se añadieron al reactor de 20 l y la mezcla se purgó con nitrógeno al menos durante 1 h. Se añadió cloruro de bis-trifenilfosfino-paladio (II) (60,8 g; 0,086 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre un lecho corto de celite. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con agua, y se concentró al vacío. El sólido precipitado se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto **7** (953,9 g) como un sólido de color pardo (pureza = 95,1 %; rendimiento = ~100 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,75-8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80-7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 3H), 7,54-7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99-7,07 (m, 2H), y 5,36 (s, 2H), MS (ESI) [M+H]⁺ = 556,1 y 558,1.

Ejemplo de Referencia 8: Preparación de N-[3-[5-(4-clorofenil)-1-(2,6-diclorobenzoyl)pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluorofenil]propan-1-sulfonamida (9**)**

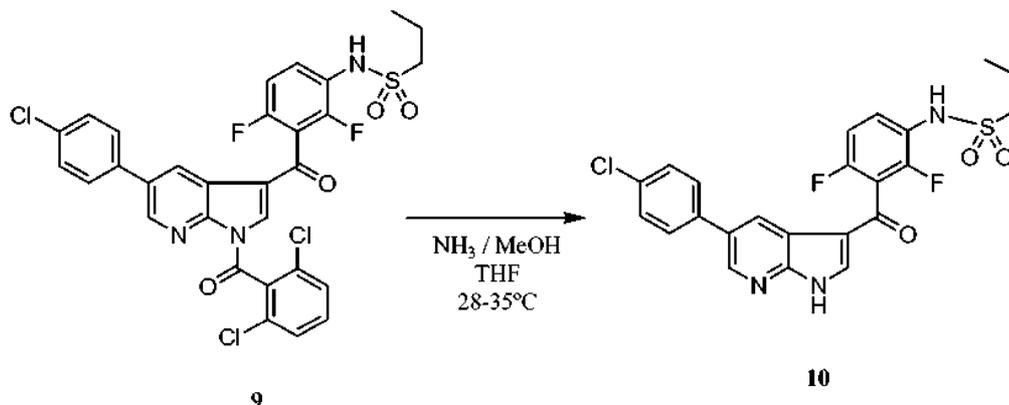
Esquema 8



El compuesto **7** (800 g; 1,44 mol) y dimetilamino piridina (7,2 g; 0,059 mol), en atmósfera de nitrógeno, se añadieron a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 l en un baño de agua helada. Se cargó piridina anhidra (1,8 l) y la mezcla se agitó a 10-15 °C hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se añadió gota a gota cloruro de propan-1-sulfonilo (308 g; 2,16 mol) desde un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura de reacción < 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 2-metil-THF (7 l) y agua (10 l) en un matraz y la capa orgánica se separó, se lavó con HCl 1 N (2 l) seguido de salmuera (2 l), y se secó. El residuo formó un azeótropo con tolueno para retirar el agua residual para proporcionar el compuesto **9** en bruto (1116,4 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo de Referencia 9: Preparación de N-[3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluorofenil]propan-1-sulfonamida (10**).**

Esquema 9



Se añadieron el compuesto **9** en bruto y THF (6 l) a un matraz de fondo redondo de 12 l y se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió una solución de amoníaco en metanol (1,24 l; 7M) y se agitó durante 24 h a 28-35 °C. La mezcla de reacción se concentró casi hasta sequedad y después se añadió metanol y se concentró a 45-50 °C. El sólido separado se filtró y se secó a 45-50 °C al vacío para obtener el compuesto **10** en bruto (601,7 g; Pureza = >95 %; rendimiento = 85,4 %). La recrystalización del producto en bruto en acetona/metanol (2:1) proporcionó el compuesto **10** con un rendimiento del 74 % y con una pureza del 98,5 %. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 9,78 (s, 1H), 8,72-8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (sa, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,79-7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,28-7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,50-2,52 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 2H), y 0,96-0,98 (t, 3H), MS (ESI) [M+H]⁺ = 490,1 y 492,1.

Todas las patentes, solicitudes de patente y otras referencias citadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la materia a la que pertenece la invención.

Un experto en la materia apreciará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para obtener los fines y ventajas mencionadas, así como aquellos inherentes en la misma. Los métodos, varianzas y composiciones descritas en el presente documento como actualmente representativos de las realizaciones preferidas son a modo de ejemplo, y no se pretende su consideración como una limitación del alcance de la invención. Los cambios en la misma y otros usos que se les ocurran a los expertos en la materia están abarcados dentro del espíritu de la invención, y están definidos por el alcance de las reivindicaciones.

Aunque esta invención se ha divulgado con referencia a realizaciones específicas, es evidente que otros expertos en

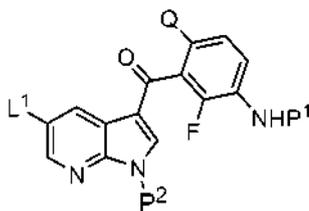
la materia pueden prever otras realizaciones y variaciones de esta invención sin alejarse del verdadero espíritu y alcance de la invención.

5 Además, donde las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush u otras agrupaciones de alternativas, los expertos en la materia reconocerán que la invención se describe, por tanto, en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de los miembros del grupo de Markush u otro grupo.

10 También, a menos que se indique lo contrario, donde se proporcionan diversos valores numéricos para las realizaciones, se describen realizaciones adicionales tomando dos valores cualesquiera diferentes como los puntos finales de un intervalo. Tales intervalos están también dentro del alcance de la invención descrita.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en donde:

Q es F o H;

P¹ es hidrógeno, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, trimetilsililo o t-butildifenilsililo;

10 P² es R³-C(O)- o R⁴O-C(O)-, en donde R³ es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₂, etinilo, alilo o vinilo;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₂, etinilo, alilo o vinilo;

15 en donde cada R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^a seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₆ sustituido con flúor, arilo, heteroarilo, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OH, alquil C₁₋₆-OC(O)-, alquil C₁₋₆-C(O)O- o -Si(CH₃)₃, en donde la porción alifática o aromática de R^a está además opcionalmente sustituida con 1-3 grupos R^b seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NO₂ o -OH; y

20 L¹ es Br, Cl, I, R¹-SO₂O- o R²C(O)O, donde cada R¹ y R² es, independientemente, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₆ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^c que se seleccionan independientemente de halógeno, -CH=CH₂, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^d, -SR^d, -OC(O)R^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(S)OR^d, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -C(O)NHR^d, -C(O)NR^dR^d, -S(O)₂NHR^d, -S(O)₂NR^dR^d, -C(NH)NHR^d, -C(NH)NR^dR^d, -NHC(O)R^d, -NR^dC(O)R^d, -NHS(O)₂R^d, -NR^dS(O)₂R^d, -NHC(O)NHR^d, -NHR^d o -NR^dR^d, en donde cada R^d se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ o arilo.

25

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde P¹ es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde P² es 2,6-diclorofenilcarbonilo.

30

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada R³ y R⁴ es, independientemente, metilo, etilo, fenilo, 2,2,2-tricloroetilo, (CH₃)₂CHC≡C-, 2-trimetilsililetilo, 1-metil-1-feniletilo, ciclobutilo, ciclopropilo, alilo, vinilo, 1-adamantilo, bencilo o difenilmetilo.

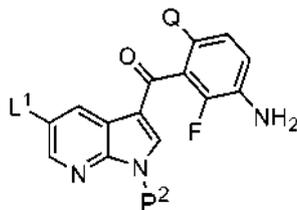
35

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde L¹ es Br, Cl, I, tosil-O-, mesil-O- o trifluorometanosulfonil-O-.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde P¹ es hidrógeno; P² es 2,6-diclorofenilcarbonilo; y L¹ es Br.

40

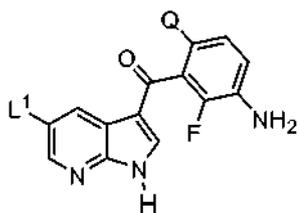
7. Un método para preparar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia),

45

comprendiendo dicho método:
poner en contacto un compuesto de fórmula (II):



(II)

con un agente de fórmula: P^2-X^1 en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula (Ia) en donde:

5

X^1 es Br, Cl, I, tosil-O-, mesil-O-, trifluorometanosulfonyl-O-, $CF_3C(O)O-$ o $CH_3C(O)O-$;

P^2 es $R^3-C(O)-$ o $R^4O-C(O)-$, en donde

10

R^3 es alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_{1-2} , heteroaril-alquilo C_{1-2} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-2} , etinilo o vinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido o es alilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^a , en donde R^a es como se ha definido en la reivindicación 1, y

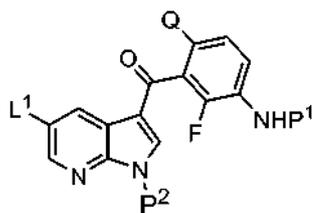
R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_{1-2} , heteroaril-alquilo C_{1-2} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-2} , etinilo o vinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido o es alilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^a , en donde R^a es como se ha definido en la reivindicación 1;

15

Q es H o F; y

L^1 es Br, Cl, I, R^1-SO_2O- o $R^2C(O)O-$; en donde cada R^1 y R^2 es, independientemente, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

20 8. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)

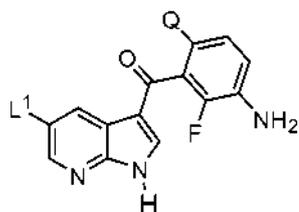


(I),

comprendiendo dicho método:

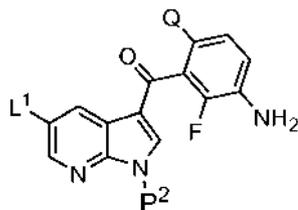
25

poner en contacto un compuesto de fórmula (II):



(II)

30 con un agente de fórmula: P^2-X^1 en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia);

y

35 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con un agente de fórmula: P^1-X^3 en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula (I);

en donde:

X¹ es Br, Cl, I, tosil-O-, mesil-O-, trifluorometanosulfonil-O-, CF₃C(O)O- o CH₃C(O)O-;

X³ es un grupo saliente;

P¹ es un grupo protector lábil;

P² es un grupo protector amino;

5 Q es H o F;

L¹ es Br, Cl, I, R¹-SO₂O- o R²C(O)O; en donde cada R¹ y R² es, independientemente, arilo opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

10 9. El método de la reivindicación 7, en donde dicha puesta en contacto se lleva a cabo en presencia de trietilamina y 4-dimetilaminopiridina.

10. El método de las reivindicaciones 7 u 8, en donde L¹ es Br.

15 11. El método de las reivindicaciones 7 u 8, en donde P² es 2,6-diclorofenilo; y L¹ es Br.

12. El método de las reivindicaciones 7 u 8, en donde Q es F.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Q es F.