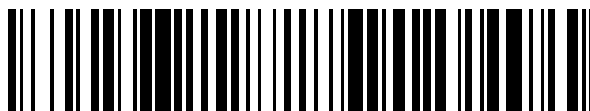


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 101**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009** E 15161790 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** EP 2940009

54 Título: **Métodos de síntesis de derivados de benzazepinas**

30 Prioridad:

06.11.2008 US 112081 P

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

21.03.2019

73 Titular/es:

VENTIRX PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
1191 Second Avenue, Suite 1105
Seattle, WA 98101, US y
ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

HOWBERT, J. JEFFRY;
KUSUKUNTLA, VENKAT REDDY;
TRETYAKOV, ALEXANDER;
NIELSEN, NATHAN;
KRASIK, PAVEL;
JIANG, JI-LONG y
YANG, HONG WOON

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 705 101 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

Métodos de síntesis de derivados de benzazepinas

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad en 35 U.S.C. § 119(e) a la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 61/112.081, presentada el 6 de noviembre de 2008.

10 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere generalmente a métodos adecuados para sintetizar compuestos de benzazepina sustituidos. La invención encuentra utilidad, por ejemplo, en los campos de la química orgánica sintética y la ciencia farmacéutica.

15 **Antecedentes**

Se le ha prestado mucha atención en los últimos años a la búsqueda de compuestos y composiciones inmunomoduladoras a medida que se conocen cada vez más los mecanismos por los que el sistema inmunitario produce respuestas fisiológicas protectoras o adversas. Las vías biológicas que participan en la estimulación del sistema inmunitario, que incluyen estimulación de una cualquiera o ambas de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, son complejas y permiten numerosas oportunidades para el desarrollo de tratamientos terapéuticos. Por ejemplo, con el reciente descubrimiento de una familia de proteínas receptoras conocidas como receptores del tipo toll (TLR), que se cree que participan en la inmunidad innata como receptores para patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), el desarrollo de compuestos adecuados para la modulación terapéutica de tales receptores ha ganado interés. Una descripción de TLR y su función en la respuesta inmunitaria puede encontrarse en el documento WO 2007/024612. Los moduladores de TLR son posiblemente adecuados como agentes terapéuticos para el tratamiento de, por ejemplo, afecciones que implican la autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo del injerto, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), infección, cáncer e inmunodeficiencia.

Los derivados de benzazepinas sustituidos son una clase de compuestos que han sido designados como estimulantes inmunitarios. En particular, los derivados de 2-amino-4-carboxilato de benzazepinas han sido reconocidos por su capacidad para modular TLR y proporcionar de otro modo respuestas inmunoterapéuticas deseables.

El documento EP 0 825 186 A1 describe la preparación de derivados de 2-aminobenzazepinas. Los compuestos se describen como útiles en el tratamiento de inmunosupresión, por ejemplo, estimulando la producción de granulocitos y factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos. Se describen derivados de 2-aminobenzazepinas que tienen una variedad de sustituyentes que incluyen anillos anulares, grupos funcionales y similares. La referencia también describe el uso de tales compuestos en el tratamiento de mielosupresión.

El documento WO 2007/024612 describe la preparación de benzazepinas 8-sustituidas como moduladores de TLR. Se desvela un procedimiento para preparar (1E,4E)-etil-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato. El procedimiento implica siete etapas, que incluyen como penúltima etapa la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre (1E,4E)-etil-8-bromo-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato y ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico. El producto de reacción de la reacción de acoplamiento cruzado se purifica por CL preparativa. La siguiente purificación, una etapa de desprotección de N-BOC, se lleva a cabo usando TFA:DCM.

El uso de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con metal permite la preparación de derivados de benzazepinas 8-sustituidos tales como (1E,4E)-etil-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato y similares. Sin embargo, el catalizador de paladio usado en tales reacciones presenta exigentes obstáculos a la purificación. Por ejemplo, si el producto de benzazepina va a usarse como un agente farmacéuticamente activo, el residuo de paladio residual que queda después de la reacción de Suzuki debe eliminarse de forma que la concentración de metal paladio esté dentro de niveles que son aceptables para composiciones farmacéuticas. Un método ideal para sintetizar derivados de benzazepinas proporcionaría, por ejemplo, compuestos de producto con alto rendimiento con bajos niveles de contaminación por metal. Preferentemente, tales métodos evitarían o minimizarían el uso de purificación por métodos cromatográficos. La presente invención se refiere a proporcionar una o más de estas características deseables.

60 **Resumen de la divulgación**

La presente invención se refiere a un método para la preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 5.

65 La presente divulgación describe métodos para preparar compuestos de benzazepina sustituidos. En una

realización, por ejemplo, la divulgación describe métodos para preparar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida (en el presente documento "HG4"). Se prefiere que tales métodos permitan la preparación de HG4 que tiene bajos niveles de impurezas metálicas y/o la preparación de HG4 a gran escala sin la necesidad de purificación por cromatografía.

5 En otro aspecto, la divulgación describe un método mejorado para preparar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida. La mejora comprende purificar una solución de (*terc*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]}(3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida mezclando la solución con un secuestrante de paladio. La (*terc*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]}(3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida se hace reaccionar con un agente de eliminación de grupo protector para proporcionar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida. El secuestrante de paladio está seleccionado de: (i) perlas de sílice funcionalizadas con un grupo funcional seleccionado de $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(=S)-NHMe}$ y $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$; (ii) perlas de poliestireno funcionalizadas con un grupo funcional seleccionado de $-\text{CH}_2\text{-NH-C(=S)-NH}_2$ y $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$; y (iii) partículas de carbono poroso que tienen un área superficial de al menos aproximadamente 1200 m²/g, un diámetro de poro promedio de aproximadamente 1 nm y un diámetro de partícula de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,8 mm.

20 En otro aspecto, la divulgación describe un método para sintetizar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida purificada, comprendiendo el método: (a) poner en contacto {2-[(*terc*-butoxi)carbonilamino]-8-bromo-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida con ácido 4-pirrolidinilcarbonilfenilborónico en presencia de Pd(OAc)₂ y etanol para formar un producto en bruto que comprende (*terc*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]}(3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida, etanol e impurezas; (b) tratar el producto en bruto con un secuestrante de paladio; (c) filtrar el producto en bruto tratado para proporcionar una (*terc*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]}(3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida purificada; y (d) poner en contacto la (*terc*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]}(3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida con un agente de eliminación de grupo protector para proporcionar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida purificada, en el que el secuestrante de paladio está seleccionado de: (i) perlas de sílice funcionalizadas con un grupo funcional seleccionado de $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(=S)-NHMe}$ y $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$; (ii) perlas de poliestireno funcionalizadas con un grupo funcional seleccionado de $-\text{CH}_2\text{-NH-C(=S)-NH}_2$ y $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$; y (iii) partículas de carbono poroso que tienen un área superficial de al menos aproximadamente 1200 m²/g, un diámetro de poro promedio de aproximadamente 1 nm y un diámetro de partícula de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,8 mm. La {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida purificada tiene una pureza de al menos el 98 % como se mide por HPLC. En la {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida purificada, no más de una impureza está presente en una cantidad que es mayor de aproximadamente el 0,5 %.

40 En otro aspecto, la divulgación describe un método para sintetizar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida purificada. El método comprende poner en contacto {2-[(*terc*-butoxi)carbonilamino]-8-bromo-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida con ácido 4-pirrolidinilcarbonilfenilborónico en presencia de Pd(OAc)₂ y etanol para formar un producto en bruto que comprende (*terc*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]}(3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida, etanol e impurezas. El producto en bruto se trata con un secuestrante de paladio. El producto en bruto tratado se filtra entonces para proporcionar una (*terc*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]}(3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida purificada. La (*terc*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]}(3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida purificada se pone entonces en contacto con un agente de eliminación de grupo protector para proporcionar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida purificada.

50 En otro aspecto, la divulgación describe una composición que comprende {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida y uno o más contaminantes que contienen paladio. La {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida se prepara usando una reacción de acoplamiento catalizada por paladio, y el paladio está presente en una concentración inferior a 20 ppm por ICP-OES.

55 En otro aspecto, la divulgación describe una composición que consiste en al menos el 98 % de {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida y no más de 20 ppm de paladio o compuestos que contienen paladio.

60 En otro aspecto adicional, la divulgación describe un método para preparar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida. El método comprende poner en contacto una benzazepina halogenada con un ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente en presencia de un ligando y una base en condiciones sustancialmente anhidras para producir una benzazepina sustituida con arilo. La benzazepina sustituida con arilo se purifica añadiendo un secuestrante de paladio. El secuestrante de paladio está seleccionado de: (i) perlas de sílice funcionalizadas con un grupo funcional seleccionado de $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(=S)-NHMe}$ y $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$; (ii) perlas de poliestireno funcionalizadas con un

grupo funcional seleccionado de $-\text{CH}_2\text{-NH-C(=S)-NH}_2$ y $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-NH}_2$; y (iii) partículas de carbono poroso que tienen un área superficial de al menos aproximadamente $1200 \text{ m}^2/\text{g}$, un diámetro de poro promedio de aproximadamente 1 nm y un diámetro de partícula de aproximadamente $0,3 \text{ mm}$ a aproximadamente $0,8 \text{ mm}$.

- 5 En otra realización, la divulgación proporciona un método para preparar una composición. El método comprende poner en contacto una benzazepina sustituida con halógeno con un ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar una composición en bruto que comprende una benzazepina sustituida y uno o más contaminantes de paladio. Un secuestrante de paladio se añade a la composición en bruto durante un tiempo predeterminado. El secuestrante de paladio se elimina entonces dando una composición purificada que comprende
10 una benzazepina sustituida y un contaminante de paladio. El contaminante de paladio está presente en una concentración inferior a 50 ppm (o, por ejemplo, inferior a 20 ppm) por ICP-OES.

- En otro aspecto, la divulgación describe un método para preparar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonyl)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida. El método comprende poner en contacto una benzazepina halogenada con un ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente en presencia de un ligando y una base en condiciones sustancialmente anhidras para producir una benzoazepina sustituida con arilo. El producto de benzazepina sustituida con arilo se purifica añadiendo un secuestrante de paladio como se describe en el presente documento. En una realización, la benzazepina halogenada es {2-[(*terc*-butoxi)carbonylamino]-8-bromo-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida, el ácido borónico es ácido 4-pirrolidinilcarbonylfenilborónico y el catalizador de paladio es $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, el ligando y la base están presentes, el ligando es la sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico) y la base es Na_2CO_3 .
15
20

Breve descripción de los dibujos

- 25 La Figura 1 representa un ejemplo de un método para preparar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonyl)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida como se ha desvelado en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

- 30 Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a "un reactante" incluye no solo un único reactante, sino también una combinación o mezcla de dos o más reactantes diferentes, referencia a "un sustituyente" incluye un único sustituyente, además de dos o más sustituyentes, y similares.
35

- Como se usa en el presente documento, las expresiones "por ejemplo", "tal como" o "que incluye" se indican para introducir ejemplos que aclaran adicionalmente materia más general. Estos ejemplos se proporcionan solo como ayuda para el entendimiento de la divulgación, y no pretenden ser de ninguna forma limitantes. Además, como se usa en el presente documento, los términos "puede", "opcional", "opcionalmente" o "puede opcionalmente" significan que la circunstancia posteriormente descrita puede o puede no producirse, de manera que la descripción incluye casos en los que la circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, la expresión "opcionalmente presente" significa que un objetivo puede o puede no estar presente, y, así, la descripción incluye casos en los que el objetivo está presente y casos en los que el objetivo no está presente.
40

- 45 En la descripción y reivindicaciones de la presente invención se usará la siguiente terminología según las definiciones explicadas a continuación.

- Como se usa en el presente documento, la expresión "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se usa de la misma forma que se usa comúnmente el término "que comprende". El término "independientemente seleccionado de" se usa en el presente documento para indicar que los elementos citados, por ejemplo, grupos R o similares, pueden ser idénticos o diferentes.
50

- El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado ramificado o sin ramificar que normalmente contiene, aunque no necesariamente, 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, octilo, decilo y similares, además de grupos cicloalquilo tales como ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Generalmente, aunque no necesariamente, los grupos alquilo en el presente documento pueden contener 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y tales grupos pueden contener 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" propone un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. "Alquilo sustituido" se refiere a alquilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "alquilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquilo" se refieren a un sustituyente de alquilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye con un heteroátomo, como se describe en más detalle más adelante. Si no se indica de otro modo, los términos "alquilo" y "alquilo inferior" incluyen alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado, cíclico, sin sustituir, sustituido y/o que contiene heteroátomo, respectivamente.
55
60

- 65 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal,

ramificado o cíclico de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, tal como etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, isobutenilo, octenilo, decenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, eicosenilo, tetracosenilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquenilo en el presente documento pueden contener 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y, por ejemplo, pueden contener 2 a 12 átomos de carbono. El término "alquenilo inferior" propone un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenilo sustituido" se refiere a alquenilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "alquenilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquenilo" se refieren a alquenilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo. Si no se indica de otro modo, los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior" incluyen alquenilo y alquenilo inferior lineal, ramificado, cíclico, sin sustituir, sustituido y/o que contiene heteroátomo, respectivamente.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado de 2 a 24 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, *n*-propinilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquinilo en el presente documento pueden contener 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y tales grupos pueden contener adicionalmente 2 a 12 átomos de carbono. El término "alquinilo inferior" propone un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquinilo sustituido" se refiere a alquinilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "alquinilo que contiene heteroátomo" y "heteroalquinilo" se refieren a alquinilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo. Si no se indica de otro modo, los términos "alquinilo" y "alquinilo inferior" incluyen alquinilo y alquinilo inferior lineal, ramificado, sin sustituir, sustituido, y/o que contiene heteroátomo, respectivamente.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, propone un grupo alquilo unido mediante un enlace éter terminal sencillo; es decir, un grupo "alcoxi" puede representarse como -O-alquilo en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Un grupo "alcoxi inferior" propone un grupo alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *t*-butiloxi, etc. Sustituyentes identificados como "alcoxi C₁-C₆" o "alcoxi inferior" en el presente documento pueden contener, por ejemplo, 1 a 3 átomos de carbono, y como otro ejemplo, tales sustituyentes pueden contener 1 o 2 átomos de carbono (es decir, metoxi y etoxi).

El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, se refiere generalmente a un sustituyente aromático, aunque no necesariamente, que contiene 5 a 30 átomos de carbono y que contiene un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados juntos, directamente enlazados o indirectamente enlazados (de forma que los diferentes anillos aromáticos están unidos a un grupo común tal como un resto metileno o etileno). Los grupos arilo pueden contener, por ejemplo, 5 a 20 átomos de carbono, y como otro ejemplo, los grupos arilo pueden contener 5 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, los grupos arilo pueden contener un anillo aromático o dos anillos aromáticos condensados o enlazados, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, difenil éter, difenilamina, benzofenona y similares. "Arilo sustituido" se refiere a un resto arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "arilo que contiene heteroátomo" y "heteroarilo" se refieren a sustituyente arilo, en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo, como se describirá en más detalle más adelante. Si no se indica de otro modo, el término "arilo" incluye sustituyentes aromáticos sin sustituir, sustituidos y/o que contienen heteroátomo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo, y el término "alcarilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, en el que "alquilo" y "arilo" son como se han definido anteriormente. En general, grupos aralquilo y alcarilo en el presente documento contienen 6 a 30 átomos de carbono. Los grupos aralquilo y alcarilo contienen, por ejemplo, 6 a 20 átomos de carbono, y como otro ejemplo, tales grupos pueden contener 6 a 12 átomos de carbono.

El término "amino" se usa en el presente documento para referirse al grupo -NZ¹Z² en el que Z¹ y Z² son hidrógeno o sustituyentes de no hidrógeno, incluyendo los sustituyentes de no hidrógeno, por ejemplo, alquilo, arilo, alquenilo, aralquilo y variantes sustituidas y/o que contienen heteroátomos de los mismos.

Los términos "halo" y "halógeno" se usan en el sentido convencional para referirse a un sustituyente cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "que contiene heteroátomo", como en un "grupo alquilo que contiene heteroátomo" (también llamado un grupo "heteroalquilo") o un "grupo arilo que contiene heteroátomo" (también llamado un grupo "heteroarilo") se refiere a una molécula, enlace o sustituyente en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por un átomo distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio, normalmente nitrógeno, oxígeno o azufre. Similarmente, el término "heteroalquilo" se refiere a un sustituyente de alquilo que contiene heteroátomo, el término "heterocíclico" se refiere a un sustituyente cíclico que contiene heteroátomo, los términos "heteroarilo" y "heteroaromático", respectivamente, se refieren a sustituyentes "arilo" y "aromáticos" que contienen heteroátomo, y similares. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen alcoxiarilo, alquilo sustituido con alquilsulfanilo, aminoalquilo N-alquilado y similares. Ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, quinolinilo, indolilo, furilo, pirimidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, etc., y ejemplos de grupos alicíclicos que contienen heteroátomo son pirrolidino, morfolino, piperazino, piperidino, tetrahidrofurano, etc.

"Hidrocarbilo" se refiere a radicales hidrocarbilo univalentes que contienen 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono, que incluyen 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, adicionalmente que incluyen 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, y adicionalmente que incluyen aproximadamente 1 a 12 átomos de carbono, que incluyen especies lineales, ramificadas, cíclicas, saturadas e insaturadas, tales como grupos alquilo, grupos alquenoilo, grupos arilo y similares. "Hidrocarbilo sustituido" se refiere a hidrocarbilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y el término "hidrocarbilo que contiene heteroátomo" se refiere a hidrocarbilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario, el término "hidrocarbilo" debe interpretarse como que incluye restos hidrocarbilo sustituidos y/o que contienen heteroátomo.

Por "sustituido", como en "hidrocarbilo sustituido", "alquilo sustituido", "arilo sustituido" y similares, como se refiere a algunas de las definiciones anteriormente mencionadas, se indica que en el resto hidrocarbilo, alquilo, arilo u otro resto, al menos un átomo de hidrógeno unido a un carbono (u otro) átomo se sustituye por uno o más sustituyentes no de hidrógeno. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, sin limitación, grupos funcionales y los restos de hidrocarbilo alquilo C₁-C₂₄ (que incluye alquilo C₁-C₁₈, que incluye adicionalmente alquilo C₁-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquilo C₁-C₆), alquenoilo C₂-C₂₄ (que incluye alquenoilo C₂-C₁₈, que incluye adicionalmente alquenoilo C₂-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquenoilo C₂-C₆), alquinoilo C₂-C₂₄ (que incluye alquinoilo C₂-C₁₈, que incluye adicionalmente alquinoilo C₂-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquinoilo C₂-C₆), arilo C₅-C₃₀ (que incluye arilo C₅-C₂₀ y que incluye adicionalmente arilo C₅-C₁₂) y aralquilo C₆-C₃₀ (que incluye aralquilo C₆-C₂₀ y que incluye adicionalmente aralquilo C₆-C₁₂).

Por "grupo funcional", como se refiere en algunas de las definiciones anteriormente mencionadas, se indica un grupo no de hidrógeno que comprende una o más funcionalidades no de hidrocarburo. Ejemplos de grupos funcionales incluyen, sin limitación: halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁-C₂₄, alquenoiloxi C₂-C₂₄, alquinoiloxi C₂-C₂₄, ariloxi C₅-C₂₀, acilo (incluyendo alquil C₂-C₂₄-carbonilo (-CO-alquilo) y aril C₆-C₂₀-carbonilo (-CO-arilo)), aciloxi (-O-acilo), alcoxi C₂-C₂₄-carbonilo (-CO-O-alquilo), ariloxi C₆-C₂₀-carbonilo (-CO-O-arilo), halocarbonilo ((-CO)-X en la que X es halo), alquil C₂-C₂₄-carbonato (-O-(CO)-O-alquilo), aril C₆-C₂₀-carbonato (-O-(CO)-O-arilo), carboxi (-COOH), carboxilato (-COO), carbamoilo (-CO-NH₂), alquil C₁-C₂₄-carbamoilo mono-sustituido (-CO-NH(alquilo C₁-C₂₄)), alquilcarbamoilo di-sustituido (-CO-N(alquilo C₁-C₂₄)₂), arilcarbamoilo mono-sustituido (-CO-NH-arilo), tiocarbamoilo (-CS-NH₂), carbamido (-NH-(CO)-NH₂), ciano (-C≡N), isociano (-N≡C), cianato (-O-C≡N), isocianato (-O-N≡C), isotiocianato (-S-C≡N), azido (-N=N=N), formilo (-CO-H), tioformilo (-CS-H), amino (-NH₂), amino sustituido con mono- y di-(alquilo C₁-C₂₄), amino sustituido con mono- y di-(arilo C₅-C₂₀), alquil C₂-C₂₄-amido (-NH-(CO)-alquilo), aril C₅-C₂₀-amido (-NH-(CO)-arilo), imino (-CR=NH en la que R = hidrógeno, alquilo C₁-C₂₄, arilo C₅-C₂₀, alcarilo C₆-C₂₀, aralquilo C₆-C₂₀, etc.), alquilimino (-CR=N(alquilo), en la que R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), arilimino (-CR=N(arilo), en la que R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), nitro (-NO₂), nitroso (-NO), sulfo (-SO₂-OH), sulfonato (-SO₂-O⁻), alquil C₁-C₂₄-sulfanilo (-S-alquilo; también llamado "alquilitio"), arilsulfanilo (-S-arilo; también llamado "arilitio"), alquil C₁-C₂₄-sulfino (-SO-alquilo), aril C₅-C₂₀-sulfino (-SO-arilo), alquil C₁-C₂₄-sulfonilo (-SO₂-alquilo), aril C₅-C₂₀-sulfonilo (-SO₂-arilo), fosfonato (-P(O)(OH)₂), fosfonato (-P(O)(O⁻)₂), fosfinato (-P(O)(O⁻)), fosfo (-PO₂) y fosfino (-PH₂), fosfino sustituido con mono- y di-(alquilo C₁-C₂₄), fosfino sustituido con mono- y di-(arilo C₅-C₂₀); y los restos de hidrocarbilo alquilo C₁-C₂₄ (que incluyen alquilo C₁-C₁₈, que incluye adicionalmente alquilo C₁-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquilo C₁-C₆), alquenoilo C₂-C₂₄ (que incluye alquenoilo C₂-C₁₈, que incluye adicionalmente alquenoilo C₂-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquenoilo C₂-C₆), alquinoilo C₂-C₂₄ (que incluye alquinoilo C₂-C₁₈, que incluye adicionalmente alquinoilo C₂-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquinoilo C₂-C₆), arilo C₅-C₃₀ (que incluye arilo C₅-C₂₀ y que incluye adicionalmente arilo C₅-C₁₂) y aralquilo C₆-C₃₀ (que incluye aralquilo C₆-C₂₀ y que incluye adicionalmente aralquilo C₆-C₁₂). Además, los grupos funcionales anteriormente mencionados pueden, si lo permite un grupo particular, sustituirse adicionalmente con uno o más grupos funcionales adicionales o con uno o más restos hidrocarbilo tales como aquellos específicamente enumerados anteriormente. Análogamente, los restos hidrocarbilo anteriormente mencionados pueden sustituirse adicionalmente con uno o más grupos funcionales o restos de hidrocarbilo adicionales tales como aquellos específicamente enumerados.

Se apreciará que algunas de las definiciones anteriormente mencionadas pueden solaparse, de forma que algunos restos químicos pueden entrar dentro de más de una definición.

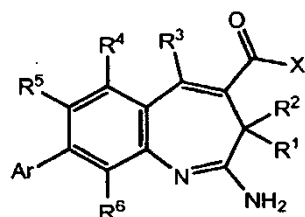
Cuando el término "sustituido" aparece después de una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a cada miembro de ese grupo. Por ejemplo, el término "alquilo y arilo sustituido" debe interpretarse como "alquilo sustituido y arilo sustituido".

Por los restos que están "conectados" pretende incluirse casos en los que los dos restos están directamente unidos entre sí, además de casos en los que un resto de conector está presente entre los dos restos. Restos de conector pueden incluir grupos tales como heteroátomos, alquilenos C₁-C₂₄ (que incluye alquilenos C₁-C₁₈, que incluye adicionalmente alquilenos C₁-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquilenos C₁-C₆), alquenoilenos C₂-C₂₄ (que incluye alquenoilenos C₂-C₁₈, que incluye adicionalmente alquenoilenos C₂-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquenoilenos C₂-C₆), alquinoilenos C₂-C₂₄ (que incluye alquinoilenos C₂-C₁₈, que incluye adicionalmente alquinoilenos C₂-C₁₂ y que incluye adicionalmente alquinoilenos C₂-C₆), arilenos C₅-C₃₀ (que incluye arilenos C₅-C₂₀ y que incluye adicionalmente arilenos C₅-C₁₂) y aralquilenos C₆-C₃₀ (que incluye aralquilenos C₆-C₂₀ y que incluye adicionalmente aralquilenos C₆-C₁₂).

La divulgación proporciona métodos de síntesis para benzazepinas sustituidas, particularmente 2-

aminobenzazepinas sustituidas con arilo. En ciertos aspectos, entonces, la invención proporciona métodos para la preparación de compuestos que tienen la estructura de fórmula (I)

(I)



5

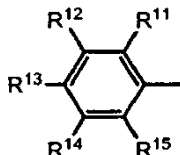
en la que, en fórmula (I):

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H;
 X¹ es -N(R⁸)(R⁹), en la que R⁸ y R⁹ son alquilo C₁-C₆; y
 Ar es un resto arilo, tal como se desvela a continuación.

10

X es -N(R⁸)(R⁹), en la que R⁸ y R⁹ son grupos alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, en una realización, R⁸ y R⁹ son ambos grupos n-propilo. En otra realización, R⁸ y R⁹ son ambos grupos etilo.

15 Ar tiene la fórmula

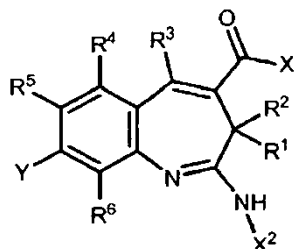


en la que R¹¹, R¹², R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ es pirrolidinilcarbonilo.

20

Compuestos que tienen la estructura de fórmula (I) se preparan preferentemente por una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal entre un compuesto de organoboro y un compuesto que tiene la estructura de fórmula (Ia):

(Ia)



25

en la que, en fórmula (Ia):

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X¹ son como se han definido anteriormente;
 X² es un grupo protector de amina; e
 Y es un grupo halo.

30

Se conocen una variedad de grupos protectores de amina y se describen en la bibliografía química. Por ejemplo, tales grupos se describen en Greene, T.W., y Wuts, P., "Protective Group in Organic Synthesis", 3^a Ed., Wiley, Nueva York, 1999. En una realización preferida, X² es el grupo BOC (es decir, carbamato de t-butilo).

35

Y está seleccionado de un grupo halo. En una realización preferida, Y es Br o I, siendo Br particularmente preferido.

En realizaciones preferidas, el compuesto de organoboro tiene la estructura Ar-B(OR¹⁰)₂, en la que Ar es como se ha definido anteriormente, y en la que cada R¹⁰ está seleccionado de H.

40

La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal implica preferentemente un catalizador de Pd(0) o Pd(II) o un precursor del mismo. Catalizadores de paladio preferidos son Pd(AcO)₂, Pd(PPh₃)₄ y PdCl₂(PPh₃)₂, siendo Pd(AcO)₂ particularmente preferido.

45

La reacción de acoplamiento cruzado puede implicar adicionalmente la adición de un ligando a la mezcla de

reacción, particularmente cuando se usa un catalizador de precursor de Pd(0) o Pd(II). Los ligandos de triarilfosfina son particularmente adecuados para las reacciones de acoplamiento cruzado, y en una realización preferida, el ligando es la sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico).

5 La reacción de acoplamiento cruzado puede implicar adicionalmente la adición de una base a la mezcla de reacción. Por ejemplo, una base preferida está seleccionada de Na_2CO_3 y K_2CO_3 . Pueden usarse otras bases conocidas en la técnica tales como carbonatos, bicarbonatos, sulfatos, sulfitos e hidróxidos de sodio, litio, magnesio, calcio o potasio.

10 La reacción de acoplamiento cruzado se lleva a cabo en un disolvente polar tal como etanol. La reacción se lleva a cabo en condiciones ampliamente anhidras. Por ejemplo, cuando el etanol es el disolvente de reacción, pueden obtenerse condiciones "ampliamente anhidras" usando etanol de 200 grados y no añadiendo agua a granel a la reacción.

15 El etanol contiene menos de aproximadamente el 0,5 % de agua, más preferentemente menos de aproximadamente el 0,2 % de agua.

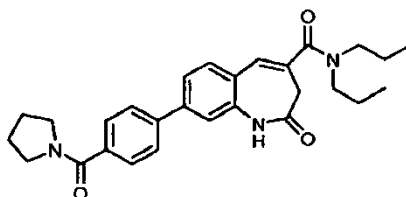
Realizaciones alternativas de la reacción de acoplamiento cruzado también se describen por referencia a las siguientes publicaciones: Miyaura et al. (1995), "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds", Chem. Rev., 95:2457-2483; y Suzuki (1999), "Recent Advances in the Cross-Coupling Reactions of Organoboron Derivatives with Organic Electrophiles, 1995-1998", J. Organomet. Chem., 576:147-168.

25 Se apreciará que, aunque una amplia variedad de condiciones de reacción es adecuada para proporcionar el producto de la reacción de acoplamiento cruzado, ciertas condiciones de reacción son las más preferidas debido a que dan la mayor cantidad de producto y/o proporcionan un producto que tiene la mayor pureza. En particular, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y la sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico) son un catalizador y ligando preferidos, respectivamente. La relación más preferida de catalizador con respecto a ligando está dentro del intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:1.

30 Se apreciará que se requiere una reacción de desprotección con el fin de completar la transformación de un compuesto de fórmula (Ia) en un compuesto de fórmula (I). En particular, el grupo protector de amina X^2 debe eliminarse con el fin de obtener la amina libre presente en la fórmula (I). Así, en una realización, la reacción de acoplamiento cruzado descrita anteriormente se lleva a cabo con un derivado de benzazepina protegido con amina que tiene la estructura de fórmula (Ia). Posteriormente, el derivado de 2-aminobenzazepina correspondiente se obtiene desprotegiendo el producto de la reacción de acoplamiento cruzado.

35 La reacción de acoplamiento cruzado realizada según la divulgación crea un producto en bruto que comprende el producto deseado, el disolvente de reacción, paladio residual y otras impurezas. Se apreciará que las otras impurezas pueden comprender, por ejemplo, materiales de partida sin reaccionar, sales, disolventes y similares. Se apreciará adicionalmente que el paladio residual puede comprender catalizador de Pd(0) o Pd(II) sin reaccionar, además de productos residuales de paladio (por ejemplo, paladio oxidado, sales de paladio, etc.).

40 En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento cruzada crea un producto en bruto que comprende el producto deseado, además de una impureza de lactama. Se cree que la impureza de lactama tiene la estructura



45 La formación de la impureza de lactama puede minimizarse si las condiciones de reacción y de procesamiento se mantienen ampliamente anhidras, como se ha descrito anteriormente. Alternativamente o, además, la impureza de lactama puede eliminarse del producto. Un método conveniente para eliminar la impureza de lactama implica precipitar la lactama usando una trituración en acetato de etilo a temperatura ambiente, seguido de filtración para eliminar la lactama.

50 La eliminación del paladio residual puede llevarse a cabo usando un secuestrante de paladio. El secuestrante de paladio se usa en cualquier etapa apropiada en el procesamiento de la reacción. Generalmente, ésta requiere que el producto en bruto se disuelva en un disolvente. Por ejemplo, el secuestrante de paladio puede añadirse después de haberse aclarado el producto en bruto por un método apropiado, tal como filtración a través de tierra de diatomeas (por ejemplo, CELITE®), o después de realizar un intercambio de disolvente para transferir el producto deseado del disolvente de reacción a otro disolvente. Como la reacción de acoplamiento cruzado se realiza en etanol anhidro, el secuestrante de paladio se añade directamente al producto en bruto clarificado. Alternativamente, y como otro ejemplo, el producto en bruto se clarifica y a continuación se somete a un intercambio de disolvente de forma que el

disolvente de reacción de etanol se sustituye con acetato de etilo. El secuestrante de paladio se añade entonces a la solución de acetato de etilo resultante.

5 El paladio residual se elimina así añadiendo el secuestrante de paladio a una solución que contiene el producto deseado y un disolvente, y agitando (por ejemplo, removiendo) la suspensión resultante. El secuestrante de paladio se añade preferentemente en una adición de un único lote. La agitación es generalmente durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que se equilibre la concentración de paladio, preferentemente aproximadamente 4 horas. La suspensión resultante se clarifica, por ejemplo, por filtración a través de tierra de diatomeas (por ejemplo, CELITE®) u otro agente de filtración.

10 El secuestrante de paladio debe ser eficaz para reducir la concentración de paladio residual a aproximadamente 50 ppm o menos, o a aproximadamente 30 ppm o menos, o a aproximadamente 25 ppm o menos, o a aproximadamente 20 ppm o menos. La cantidad de secuestrante de paladio usada en la purificación variará, por ejemplo, según el grado de purificación deseado, y la identidad del secuestrante.

15 En una realización, los secuestrantes de paladio apropiados se seleccionan de perlas de sílice funcionalizadas y partículas de carbono activado.

20 En una realización, un secuestrante de paladio adecuado para ser directamente añadido al producto en bruto clarificado (es decir, una solución etanólica clarificada que comprende el producto deseado y paladio residual) es una composición que consiste en perlas de sílice esféricas funcionalizadas. En realizaciones preferidas, las perlas de sílice tienen un área superficial superior a aproximadamente 500 m²/g, tal como, por ejemplo, aproximadamente 715 m²/g, y un tamaño de partícula promedio inferior a 100 µm, tal como, por ejemplo, aproximadamente 50-55 µm. Un material que cumple estas características se vende con la marca registrada QUADRASIL™. Las perlas de sílice están funcionalizadas con mercaptopropilo (por ejemplo, QUADRASIL™ MP) y funcionalizadas con aminopropilo (por ejemplo, QUADRASIL™ AP). Otro secuestrante de paladio adecuado para purificar el producto en bruto clarificado es una composición que consiste en partículas de carbono no funcionales esféricas porosas con una alta área superficial de aproximadamente 1200 m²/g, un diámetro de poro promedio de aproximadamente 1 nm y partículas esféricas regulares que tienen un diámetro de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,8 mm. Un material adecuado que cumple estas características se vende con la marca registrada QUADRAPURE™ C. En algunas realizaciones preferidas, tales secuestrantes se usarán en una cantidad de hasta el 1000 % en peso/peso (con respecto al reactante en la reacción de acoplamiento tal como, por ejemplo, HG1), o dentro del intervalo de aproximadamente el 50-650 % en peso/peso, o entre aproximadamente el 100 y el 650 % en peso/peso, o entre aproximadamente el 200 y el 650 % en peso/peso. Alternativamente, la cantidad de secuestrante usada en la purificación puede medirse como una concentración. En algunas realizaciones, el secuestrante puede usarse en una concentración de entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, o entre aproximadamente 25 mg/ml y aproximadamente 75 mg/ml, o aproximadamente 50 mg/ml.

40 Un secuestrante de paladio adecuado para añadirse a una solución de acetato de etilo que comprende el producto deseado y paladio residual (es decir, el producto en bruto después de completarse un intercambio de disolvente de etanol) consiste en perlas de sílice esféricas funcionalizadas que tienen las características físicas descritas previamente. En realizaciones preferidas, las perlas de sílice se funcionalizan con un grupo funcional seleccionado de aminopropilo (es decir, -(CH₂)₃-NH₂), mercaptopropilo (es decir, -(CH₂)₃-SH). Ejemplos de tales materiales se venden con las marcas registradas QUADRASIL™ AP, QUADRASIL™ MP, respectivamente. También se describe un secuestrante de paladio bajo estas condiciones que es una composición que consiste en perlas de poliestireno macroporosas funcionalizadas que tienen un diámetro promedio inferior a aproximadamente 700 µm, tal como, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 450-600 µm. Un material que cumple estas características se vende con la marca registrada QUADRAPURE™. En una realización preferida, las partículas de poliestireno están funcionalizadas con bencilamina (por ejemplo, QUADRAPURE™ BZA) y en una realización más preferida las perlas de poliestireno están funcionalizadas de tiourea (por ejemplo, QUADRAPURE™ TU). De nuevo, en realizaciones preferidas, tales secuestrantes se usarán en las cantidades (es decir, intervalos en peso/peso o concentraciones) que se han mencionado previamente.

55 Alternativamente a los métodos anteriormente descritos, la purificación con un secuestrante de paladio puede llevarse a cabo después de que el producto de la reacción de acoplamiento cruzado se haya llevado adelante mediante etapas sintéticas adicionales, tales como eliminación de un grupo protector de amina.

60 El método para preparar una 2-aminobenzazepina puede comprender más etapas de purificación. Por ejemplo, después de eliminar el grupo protector de amina (es decir, X²), el compuesto de fórmula (I) puede cristalizarse una o más veces y/o triturarse una o más veces. Otros métodos de purificación incluyen, por ejemplo, técnica de cambio de disolvente y cromatografía. En realizaciones preferidas, sin embargo, no participan etapas de cromatografía en la eliminación de las impurezas de paladio de las 2-aminobenzazepinas, como se describe en el presente documento.

65 Una realización preferida de la invención se representa en la FIG. 1. La figura muestra un método mejorado para preparar {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonyl)fenil]-(3H-benzofl)azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida (es decir, HG4). Las reacciones (i)-(x) se describen en la siguiente divulgación.

Con referencia a la reacción (i) en la FIG. 1, se prepara (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina (es decir, HF3) combinando 4-bromo-2-nitrotolueno con N,N-dimetilformamida-dimetilacetil, pirrolidina y dimetilformamida.

Posteriormente, y con referencia a la reacción (ii) en la FIG. 1, se prepara 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (es decir, HF4) poniendo en contacto HF3 con NaIO_4 , en la que la puesta en contacto se lleva a cabo en solución. En la realización específica mostrada en la FIG. 1, la reacción se lleva a cabo en solución de THF:H₂O (1:1).

En la formación de enamina (es decir, reacción (i)) y la reacción de oxidación (es decir, reacción (ii)), la temperatura de operación se mantiene por debajo de 110 °C en todo momento.

Por separado, y con referencia a la reacción (iii) en la FIG. 1, se prepara etil-3-ciano-2-(trifenilfosfanilidil)propanoato (es decir, HF6) poniendo en contacto (carbetoximetil)trifenilfosforano (es decir, HF5) con BrCH_2CN , en la que la puesta en contacto se lleva a cabo en solución. En la realización específica mostrada en la FIG. 1, la reacción se lleva a cabo en acetato de etilo.

Posteriormente, y con referencia a la reacción (iv) en la FIG. 1, se prepara (E)-etil-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato (es decir, HF7) poniendo en contacto HF4 con HF6, en la que la puesta en contacto se lleva a cabo en solución y una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. En la realización específica mostrada en la FIG. 1, la reacción se lleva a cabo en tolueno. En métodos preferidos como se describen en el presente documento, la purificación de HF7 por cromatografía en columna no es necesaria.

Posteriormente, y con referencia a la reacción (v) en la FIG. 1, se prepara (1E,4E)-etil-2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato (es decir, HF8) poniendo en contacto HF7 con Fe, en condiciones eficaces para producir la reducción y ciclación intramolecular. En la realización específica mostrada en la FIG. 1, la reacción se lleva a cabo en ácido acético a una temperatura de 85 °C. En realizaciones preferidas, la purificación de HF8 por cromatografía en columna no es necesaria.

Se describe que, para la reacción de reducción de Fe, se usan cantidades mínimas de Fe. Así, pueden obtenerse resultados mejorados usando aproximadamente tres equivalentes de Fe, en comparación con reacciones usando mayores cantidades. Sin desear ceñirse a teoría alguna, se cree que el exceso de Fe reduce el rendimiento producido por la unión al producto. Se pierde algo de producto cuando el Fe se elimina durante la purificación.

Posteriormente, y con referencia a la reacción (vi) en la FIG. 1, se prepara 2-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (es decir, HF9) poniendo en contacto HF8 con dicarbonato de di-*tert*-butilo, en la que la puesta en contacto se lleva a cabo en solución. En la realización específica mostrada en la FIG. 1, la reacción se lleva a cabo en diclorometano.

Posteriormente, y con referencia a la reacción (vii) en la FIG. 1, se prepara ácido 2-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-8-bromo-3H-benzo[f]azepin-4-carboxílico (es decir, HGO) poniendo en contacto HF9 con hidróxido sódico, en la que la puesta en contacto se lleva a cabo en solución. En la realización específica mostrada en la FIG. 1, la reacción se lleva a cabo en THF y usando NaOH 1 M.

El uso de NaOH proporciona un método preferido para la formación del ácido en comparación con el uso de otras bases, tales como LiOH. Además, en la reacción de hidrólisis de bases descrita, la formación de una suspensión del producto HGO en acetato de etilo y la posterior filtración representa un método mejorado para aumentar la pureza del producto HGO.

Posteriormente, y con referencia a la reacción (viii) en la FIG. 1, se prepara {2-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-8-bromo-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida (es decir, HG1) poniendo en contacto HGO con diisopropilamina en presencia de clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (es decir, EDC) y HOBt (hidroxibenzotriazol), en la que la puesta en contacto se lleva a cabo en solución. En el aspecto mostrado en la FIG. 1, la reacción se lleva a cabo en diclorometano.

La formación de la amida antes de llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal (para una descripción de la reacción de acoplamiento cruzado véase la descripción para la reacción (ix), más adelante) representa un método preferido con respecto al esquema alternativo, es decir, la formación de la amida después de llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado. La amida se somete a la reacción de acoplamiento cruzado con mayor eficiencia que el compuesto de éster correspondiente (por ejemplo, HF9).

Posteriormente, y con referencia a la reacción (ix) en la FIG. 1, se prepara (*tert*-butoxi)-N-{4-(N,N-dipropilcarbamoil)-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil](3H-benzo[f]azepin-2-il)}carboxamida (es decir, HG3) mediante una reacción de acoplamiento cruzado. Así, HG1 se pone en contacto con ácido 4-pirrolidinilcarbonilfenilborónico (HG2) en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente en presencia de un ligando y una base. La puesta en contacto se lleva a cabo en un disolvente y en condiciones sustancialmente anhidras, de forma que se prepara una solución en bruto que comprende HG3 y contaminantes de paladio residual. En el aspecto mostrado en la FIG. 1, el disolvente es etanol de 200 grados, el catalizador es $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, el ligando está presente y es la sal dipotásica hidratada de 4,4'-

(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico), y la base está presente y es Na_2CO_3 . La reacción se lleva a cabo a condiciones de reflujo.

Como se describe en el presente documento, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras. Bajo condiciones preferidas, se usa etanol anhidro y desnaturalizado como disolvente. Esto representa un método preferido con respecto a las reacciones de acoplamiento cruzado llevadas a cabo en presencia de agua, ya que el producto es más puro y se prepara con mayor rendimiento. Además, en métodos preferidos, el producto de la reacción de acoplamiento cruzado se purifica parcialmente realizando un cambio de disolvente (como se describe en más detalle más adelante), precipitando así el ácido borónico.

La solución en bruto de HG3 comprende HG3 y paladio residual, y se purifica usando un secuestrante de paladio, como se describe en el presente documento. Tal como se desvela en el presente documento, la purificación se lleva a cabo en una solución etanólica de HG3 usando una composición que consiste en perlas de sílice esféricas funcionalizadas con aminopropilo (por ejemplo, QUADRASIL™ AP) o una composición de carbón activado tal como QUADRAPURE™ C. En otra realización preferida, y como se describe en el presente documento, se lleva a cabo un procedimiento de intercambio de disolvente en la solución en bruto de HG3, proporcionando así una solución de acetato de etilo de HG3. La purificación se lleva a cabo entonces en la solución de acetato de etilo de HG3 usando perlas de sílice funcionalizadas esféricas mesoporosas con un grupo funcional seleccionado de aminopropilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$), mercaptopropilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_3\text{-SH}$), metiltiurea (es decir, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(=S)-NHMe}$) y triamina (es decir, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$), o perlas de poliestireno funcionalizadas con tiourea. En algunas realizaciones preferidas, se lleva a cabo despaladiación en HG3 usando QUADRASIL™ MP (es decir, perlas de sílice funcionalizadas esféricas con grupos mercaptopropilo). En algunas realizaciones preferidas, la despaladiación se lleva a cabo en HG3 usando QUADRASIL™ TA (es decir, perlas de sílice funcionalizadas esféricas con grupos triamina). En algunas realizaciones preferidas, la despaladiación se lleva a cabo en HG3 usando QUADRASIL™ MTU (es decir, perlas de sílice funcionalizadas esféricas con grupos metiltiurea). En algunas realizaciones preferidas, la despaladiación se lleva a cabo en HG3 usando QUADRASIL™ AP (es decir, perlas de sílice funcionalizadas esféricas con grupos aminopropilo). En algunas realizaciones preferidas, la despaladiación se lleva a cabo en HG3 usando QUADRAPURE™ TU (es decir, perlas de poliestireno funcionalizadas con grupos tiourea). En algunas realizaciones preferidas, la despaladiación se lleva a cabo en HG3 usando QUADRAPURE™ C (es decir, carbón activado que tiene un área superficial de aproximadamente 1200 m^2/g). En algunas realizaciones preferidas, la despaladiación se lleva a cabo en HG3 usando QUADRAPURE™ BZA (es decir, perlas de poliestireno funcionalizadas con grupos bencilamina).

Posteriormente, y con referencia a la reacción (x) en la FIG. 1, HG3 se hace reaccionar con un agente de eliminación de grupo protector para proporcionar HG4. En la realización específica mostrada en la FIG. 1, el agente de eliminación de grupo protector es ácido trifluoroacético, y la reacción se lleva a cabo en disolvente de diclorometano. Cuando la reacción ha llegado a la completitud, el volumen del lote se reduce a aproximadamente 1 volumen de DMC con respecto a la cantidad original de HG1 usado en la reacción. El producto HG4 se precipita en la solución mediante la adición de 4 volúmenes de EtOAc a temperatura ambiente. El producto se aísla por filtración, y se lava con EtOAc y heptanos. Opcionalmente, el producto puede purificarse adicionalmente por trituración con DCM/EtOAc (1:4).

Opcionalmente, el producto HG4 aislado puede incluso purificarse adicionalmente por una o más recristalizaciones. En una realización preferida, se usa un sistema de disolventes de DCM/ciclohexano para recristalizar el producto. El producto se tritura entonces repetidamente en EtOAc y se lava con EtOAc y ciclohexano hasta que se alcanza la pureza deseada.

En realizaciones preferidas, la transformación de HG1 a HG4 se lleva a cabo de forma que HG4 se obtenga en al menos el 15 %, o al menos el 20 %, o al menos el 25 % de rendimiento a partir de HG1. Además, la HG4 preparada según realizaciones preferidas tiene una pureza de al menos el 98 %, o al menos el 98,5 %, como se mide por HPLC. Además, la HG4 preparada según realizaciones preferidas contiene no más de una impureza que está presente en una cantidad que es superior a aproximadamente el 0,5 %. Por ejemplo, en realizaciones preferidas, una impureza está presente en una cantidad que es superior al 0,2 %, y todas las otras impurezas están presentes en una cantidad inferior al 0,2 %. En algunas realizaciones preferidas, la HG4 final preparada según la invención comprende la impureza de lactama en una cantidad inferior o igual al 0,62 % (como se mide por HPLC como se describe en el presente documento en los ejemplos), y ninguna otra impureza en una cantidad superior al 0,20 %. En algunas realizaciones preferidas, la HG4 final preparada según la invención comprende la impureza de lactama en una cantidad inferior o igual al 0,60 % (como se mide por HPLC como se describe en el presente documento en los ejemplos), y ninguna otra impureza en una cantidad superior al 0,20 %.

En realizaciones preferidas de los métodos desvelados en el presente documento, los métodos proporcionan una composición que comprende {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonyl)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida y un residuo de paladio, en el que el paladio está presente en una concentración inferior a aproximadamente 50 ppm, o inferior a aproximadamente 30 ppm, o inferior a aproximadamente 20 ppm, o inferior a aproximadamente 15 ppm, o inferior a aproximadamente 10 ppm por espectroscopia de emisión óptica de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES).

Se apreciará que los métodos desvelados en el presente documento son adecuados para tanto preparaciones a gran escala como a pequeña escala de los compuestos deseados. En realizaciones preferidas de los métodos descritos en el presente documento, la benzazepina puede prepararse a gran escala, por ejemplo, a escala de producción industrial en vez de a escala experimental/de laboratorio. Por ejemplo, un proceso de tipo lotes según los métodos de la divulgación permite la preparación de lotes de al menos 1 g, o al menos 5 g, o al menos 10 g, o al menos 100 g, o al menos 1 kg, o al menos 100 kg de producto de benzazepina. Además, los métodos permiten la preparación de un producto de benzazepina que tiene una pureza de al menos el 98 %, o al menos el 98,5 %, como se mide por HPLC. Además, los métodos permiten la preparación de un producto de benzazepina que contiene no más de una impureza que está presente en una cantidad que es superior a aproximadamente el 0,5 %. Por ejemplo, en realizaciones preferidas, una impureza está presente en una cantidad que es superior al 0,2 %, y todas las otras impurezas están presentes en una cantidad inferior al 0,2 %. En realizaciones preferidas según la divulgación, estos productos se obtienen en una secuencia de reacción que no implica la purificación por ninguna forma de cromatografía (por ejemplo, cromatografía de gases, HPLC, CL preparativa, cromatografía de exclusión por tamaño, y similares).

Cuando se incorpore como referencia una patente, solicitud de patente o publicación que contenga definiciones expresas, debe entenderse que esas definiciones expresas se aplican a la patente, solicitud de patente o publicación incorporada en la que se encuentran y no al resto del texto de la presente solicitud, en particular, las reivindicaciones de la presente solicitud.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de la enamina HF3 a partir de 4-bromo-2-nitrotolueno

Se realizaron dos lotes de 250 g usando DMF-DMA, DMF, pirrolidina, 96-100 °C, 4 h. El procedimiento general usado fue del siguiente modo. Un matraz redondo de tres bocas se equipa con un agitador mecánico, condensador, termómetro y entrada de nitrógeno en una manta calefactora. Se añadieron dimetilformamida y 4-bromo-2-nitrotolueno al matraz y el contenido se agitó hasta que se formó una solución. Se cargó pirrolidina seguido de DMF-DMA al matraz. Se calentó la reacción a reflujo (96 °C a 100 °C) y se mantuvo a reflujo durante aproximadamente 4 horas. Se monitorizó la reacción por CCF. La mezcla de reacción completada se concentró en un evaporador rotatorio (50 °C) dando aproximadamente 2 volúmenes con respecto al producto. El aislamiento del producto se realizó por dos estrategias diferentes. Primera, el lote concentrado se dispensó en metanol (2 volúmenes) bajo alta agitación, o segunda, la mezcla de lote concentrado bajo una alta tasa de agitación se cargó con metanol (2 volúmenes). En ambos casos, el medio de lote resultante fue una suspensión densa. Se filtró y se secó a vacío a 35 °C. Este intento proporcionó dos muestras de 290 g (rendimiento del 84 % 98,2 % o 95,8 % en peso/peso por ensayo de RMN ¹H) de HF3 (Tabla 2).

La conversión completa se observó después de aproximadamente 4 horas de calentamiento a 96-100 °C. Se dejó reposar una mezcla de reacción completada a temperatura ambiente durante un periodo de 3 días y presentó estabilidad, ya que no se observó cambio en la pureza por HPLC de HF3.

Tanto el material de partida como el producto contienen un resto de arilnitro. Se adquirieron datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para HF2 y HF3 para garantizar que el proceso sintético no estuviera operando demasiado próximo a las temperaturas de aparición registradas (Tabla 1). Se encontró que ambos materiales eran altamente energéticos. Debido a la baja temperatura de aparición observada de HF3: 125 °C y las altas energías observadas de HF2: 1843 J/g y HF3: 1549 J/g, no se dejó que la temperatura que operaba en la etapa 1 (100-105 °C) superara los 110 °C en ningún punto durante el proceso.

50 **Tabla 1.** Datos de DSC para HF2 y HF3

Compuesto	Lote Nº	Temp de aparición observada (°C)	Energía observada (J/g)
HF2	Aldrich (10621CE))	271	1843
HF3	176-1	125	1549

Tabla 2. Resumen de la enamina fabricada HF3.

Lote de HF3 Nº	Masa aislada en bruto (g)	Ensayo ^A de RMN ¹ H (% en peso/peso)	Masa real (g)	Rendimiento (%)
030-1	295,39	98,2	290,07	84
032-1	305,96	95,8	290,03	84

^A ¹H Los espectros de RMN ¹H se realizaron a 400 MHz en CDCl₃.

Ejemplo 2Escisión oxidativa de la enamina HF3 para proporcionar 4-bromo-2-nitrobenzaldehído

- 5 El procedimiento experimental implicó las siguientes condiciones: NaIO₄, THF:H₂O, 0-5 a 25 °C, 18 h. El procedimiento general es del siguiente modo. Se equipó un matraz redondo de tres bocas con un agitador mecánico y termopar en una bañera de refrigeración. Se cargó agua y peryodato de sodio al matraz y se agitó durante 10 minutos. Se enfrió la reacción a ~10 °C usando un baño de hielo/agua. Se añadió THF a la reacción en una única porción. Continuó la reacción de refrigeración a 0 °C a 5 °C. Se preparó una solución disolviendo (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina (1160 g, 3,90 moles) en THF (3 l). Se añadió esta solución en una corriente diluida a la reacción a < 5 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción por CCF. La reacción se completa cuando no se observa material de partida. Se aisló el producto filtrando para eliminar los sólidos. Se lavaron los sólidos dos veces con acetato de etilo. Se combinaron todos los filtrados en un embudo de decantación, se dejó que se separaran las fases y se recogió la fase orgánica.
- 10 Se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de magnesio y carbón vegetal, se filtró y se concentró el filtrado dando una suspensión amarilla densa. Se suspendieron los sólidos en éter etílico y se enfriaron a -10 °C a -20 °C. Se filtraron para recoger los sólidos y se lavaron con éter etílico frío (-20 °C). Se secaron a temperatura ambiente como un polvo amarillo.
- 15 El lote se migró sobre 550 g de enamina. Este intento proporcionó 340,9 g de producto, que contuvo 6,5 % en peso/peso de agua (RMN ¹H, DMSO-d₆). Por tanto, se obtuvo una masa calculada final de 318,7 g (rendimiento del 74 %, 99,4 % de a/a por HPLC).
- 20 El progreso de la reacción se monitorizó por CCF (20 % de EtOAc en heptanos) y HPLC. Se observó conversión completa tras la agitación del lote durante la noche mientras que se dejó que la temperatura del lote aumentara de 0-5 °C a 20-25 °C. Tanto el material de partida como el producto contienen un resto arilnitro. Se adquirieron datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para HF3 y HF4 para garantizar que el proceso sintético no estuviera operando demasiado próximo a las temperaturas de aparición registradas (véase la Tabla 3). La Tabla 4 proporciona un resumen del aldehído fabricado HF4.
- 25
- 30

Tabla 3. Datos de DSC para el aldehído HF4

Compuesto	Lote N°	Temp de aparición observada (°C)	Energía observada (J/g)
HF3	176-1	125	1549
HF4	184-2	211	2005
Residuo de destilación de HF4	184-1	188,3	1730

Tabla 4. Resumen del aldehído fabricado HF4.

Lote de HF4 N°	Masa aislada en bruto (g)	Ensayo ^A de RMN ¹ H (% en peso/peso)	Masa real (g)	Rendimiento (%)
199-2	340,9	93,5	318,7	74

^A ¹H Los espectros de RMN ¹H se realizaron a 400 MHz en DMSO-d₆. Los análisis revelaron que HF4 contuvo 6,5 % en peso/peso de agua.

35

Ejemplo 3Preparación de fosforano HF6

- 40 Se preparó el precursor de Wittig HF6 usando las siguientes condiciones: BrCH₂CN, EtOAc, reflujo. A un matraz equipado con un agitador mecánico, condensador, termopar, entrada de nitrógeno y tubo de secado en una manta calefactora se añadió acetato de etilo (7,8 vol) y 2-(trifenilfosfaniliden)acetato de etilo (HF5). Se cargó el bromoacetronitrilo y se calentó la reacción a reflujo (77 °C) y se mantuvo a reflujo durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción por HPLC. La reacción está completa cuando se observa <3 % del material de partida.
- 45 Para aislar el producto, la reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra para eliminar los sólidos y los sólidos se lavan dos veces con acetato de etilo. Se evaporó para eliminar aproximadamente la mitad del disolvente. Se lavó el concentrado orgánico con salmuera. Se secaron los extractos orgánicos con sulfato de magnesio; se filtraron y se evaporaron a vacío dando una solución concentrada. Se suspendió el vacío y se diluyó el residuo con éter etílico mientras que se agitaba hasta que precipitaran los sólidos (~40 minutos). Se transfirió la suspensión a un cubo de 2 galones equipado con agitación mecánica. Se diluyó la suspensión adicionalmente con heptano y se agitó durante 50 30 a 60 minutos adicionales. Se filtraron los sólidos sobre un filtro de vasija de 13" y se lavaron dos veces con 1:1 de heptano/éter etílico. Se secaron a vacío a 30 °C a 35 °C.
- 55 La dilución de acetato de etilo podría reducirse de 7,8 a 2,6 volúmenes. Usando las condiciones más concentradas,

no hubo impacto negativo sobre la calidad del producto. Basándose en 1159 g de HF5, se obtuvo una masa de HF6 aislada de 588 g (rendimiento del 91 %, > 98 % de a/a por HPLC).

5 Se consume un equivalente de 2-(trifenilfosfaniliden)acetato de etilo durante la reacción para secuestrar el HBR formado en la reacción. La eficiencia puede mejorarse por la incorporación de una base de trialkilamina.

Se completaron reacciones a escala de 3,2 g de HF5. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF (60 % de EtOAc en heptanos) y HPLC.

10 Reacciones a gran escala usaron 1159 g de HF5 y aproximadamente 200 g de BrCH₂CN, y 3 l de EtOAc (aproximadamente 2,6 volúmenes con respecto a HF5). La monitorización del progreso de la reacción por CCF y HPLC no mostró impacto negativo sobre la calidad del producto como resultado de migrar el lote más concentrado.

15 Se adquirieron datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y de fabricación para HF5 y HF6 como se tabula en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Resumen de HF6 fabricado.

Lote de HF6 N°	Masa aislada (g)	Rendimiento (%)	Pureza por HPLC (% de a/a)
135-1	588	91	>98

Tabla 6. Datos de DSC para HF5 y HF6.

Compuesto	Lote N°	Temp de aparición observada (°C)	Energía observada (J/g)
HF5	Aldrich	231	109,0
HF6	135-1	182	75,8

20

Ejemplo 4

Reacción de Wittig de fosforano HF6 y aldehído HF4 para dar el acrilato HF7

25 Se realizó el acoplamiento de Wittig en disolvente de tolueno. Las reacciones se realizaron tanto a temperaturas elevadas como se mantuvieron a 20-25 °C mientras que se monitorizaba el consumo de HF4. El procedimiento a baja temperatura proporcionó un rendimiento del 87 % de HF7. La pureza no se determinó para este lote.

30 El procedimiento general es del siguiente modo. Se cargó un matraz redondo de tres bocas en una manta calefactora con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado, sonda de termopar y un condensador de reflujo con 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (1,0 eq), tolueno (16 vol) y 3-ciano-2-(trifenilideno)propanoato de etilo (1,1 eq). La mezcla de reacción clara marrón oscura se calentó y se agitó durante 2 horas a tanto temperatura elevada como temperatura ambiente. La reacción se completa cuando no se observa material de partida. El producto se aisló enfriando la mezcla de reacción a ~26 °C y filtrando para eliminar las sales sin disolver; se aclaró el filtro dos veces con tolueno. Se evaporó el filtrado a sequedad como un semisólido marrón oscuro en un rotoevaporador a presión reducida y temperatura del baño de agua ~45 °C. Se trituró con heptano, y se agitó manualmente brevemente. Se decantó la mayoría del heptano antes de filtrar el resto de la mezcla para recoger los sólidos. Se aclaró dos veces con heptano y se secó al aire durante 2 horas. Se suspendió el producto en bruto en metanol, agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Continuó agitándose hasta que todos los grumos de sólidos se habían roto, dejando una suspensión diluida de sólidos finos. Se dejó que la suspensión reposara en el congelador durante la noche. Se filtró para recoger los sólidos blanquecinos y se aclaró dos veces con MeOH previamente enfriado (-20 °C). Se secó el producto a vacío a 30 °C durante 5 horas; se continuó secando a temperatura ambiente.

45 Para el método a alta temperatura, los materiales de partida HF4 y HF6 se combinaron en tolueno y se calentaron a 100-105 °C. La materia prima de HF4 contuvo 6,5 % en peso/peso de agua. El exceso de agua se eliminó azeotrópicamente durante el calentamiento inicial del lote. La masa de reacción desarrolló normalmente un color negro tras el calentamiento a 100 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF (66 % de EtOAc en heptanos) y HPLC. Esto proporcionó rendimientos de aproximadamente el 48-53 % de HF7. Los rendimientos aislados se atribuyeron en gran medida a ensayos bajos del producto HF7 en la mezcla de lotes en bruto. Se lograron ensayos internos mejorados (>95 % de a/a de HF7 deseado) cuando la química de Wittig se realizó a 20-25 °C. Los ensayos de HF7 mejorados produjeron cristalizaciones apropiadas del producto en el disolvente de aislamiento final (MeOH) y por último lugar mayores rendimientos aislados (87 %). Para el método a baja temperatura, en algunas realizaciones la materia prima de HF4 debe tener un bajo contenido de agua (es decir, bajo valor de KF). Los datos adquiridos se presentan en la Tabla 7.

55

Tabla 7. Resumen de HF7 fabricado.

Lote de HF7 N°	Temp de reacción (°C)	Masa de HF4 (g)	Masa aislada (g)	Rendimiento (%)	Pureza de HPLC (% de a/a)
143-1	100-105	8,93	7,0	53	>98
145-1	100-105	310	220	48	95,5
021	80-85	5,5	5,3	66	No determinada
023	20-25	5,5	7,0	87	No determinada
023	20-25	133,5	171,2	87	No determinada

Ejemplo 55 Reducción de Fe y ciclación del compuesto de nitro HF7 para proporcionar la amidina HF8

La reducción de Fe de HF7 y la ciclación intramolecular de la anilina intermedia proporcionaron la amidina deseada HF8. La reducción de Fe de HF7 se realizó bajo las siguientes condiciones: 3,0 equivalentes de polvo de Fe (aproximadamente 325 de malla), AcOH, 80-85 °C. A partir de 47,5 g de HF7 se obtuvo una masa de HF8 aislada de 38,2 g (rendimiento del 88 %, 96,1 % de a/a por HPLC).

El procedimiento general fue del siguiente modo: Se equipó un matraz redondo de tres bocas en una manta calefactora con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado, sonda de termopar y un condensador de reflujo. Se cargó el matraz con HF7 (1,0 eq) y ácido acético glacial (19 vol) y se calentó la solución transparente amarilla clara a 80 °C a 85 °C. Se añadió polvo de hierro (325 de malla, 6,2 eq) en porciones durante 2 horas manteniendo la temperatura de reacción < 90°C y se agitó la suspensión blanquecina durante otras 3 horas a 80 °C a 85 °C. Se hicieron adiciones tempranas a intervalos de 20 a 30 minutos. Después de disminuir la exoterma puede aumentarse la tasa de adición. Se monitorizó la progresión de la reacción por CCF. La reacción está completa cuando queda <2 % del material de partida. El aislamiento del producto se llevó a cabo enfriando la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y filtrando a través de una almohadilla de Celite, luego agitando tres veces con ácido acético glacial. Se evaporó el filtrado combinado dando un aceite a presión reducida en un evaporador rotatorio. Se diluyó con agua fría y se ajustó el pH a > 8 con solución saturada de bicarbonato sódico. Se añadió acetato de etilo a la suspensión de blanquecina a marrón clara mientras que se agitaba. Se filtró la mezcla de acetato de etilo y agua a través de un filtro de vasija usando PolyPad. Se suspendió y volvieron a filtrarse los sólidos de marrones a blanquecinos tres veces con acetato de etilo. Se combinaron todos los filtrados, se eliminó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica combinada con solución saturada de bicarbonato sódico, luego salmuera. Se combinaron las fases acuosas y se retroextrajeron con acetato de etilo dos veces. Esta fase orgánica se lavó con salmuera. Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se aclararon dos veces con acetato de etilo. Se concentró el filtrado dando la suspensión sólida amarilla clara en un evaporador rotatorio. Se diluyó con éter dietílico, se filtró para recoger los sólidos y se aclararon dos veces con éter dietílico. El producto se secó al aire a temperatura ambiente durante la noche. Los datos de DSC adquiridos se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos de DSC para acrilato HF7 y amidina HF8.

Compuesto	Lote N°	Temp de aparición observada (°C)	Energía observada (J/g)
HF7	143-1	215	1115
HF8	950-02	182	34,2

Usando 3,0 equivalentes de Fe se facilitó una reducción completa del resto nitro en el plazo de aproximadamente 3 horas desde la adición de la primera carga de polvo de Fe al lote. El calentamiento adicional (80-85 °C) del lote durante 3-5 horas completó el ciclado dando la amidina deseada. Este intento inicial proporcionó 38,2 g (rendimiento del 88 %) de HF8, que presentó una pureza por HPLC final del 96,1 % de a/a.

Puede producirse precipitación gelatinosa de sales derivadas de Fe durante el enfriamiento del lote y a lo largo del procesamiento acuoso. Esto no se observó cuando se añadió Celite (100 % en peso/peso con respecto a HF7) a la mezcla del lote refrigerada de la filtración inicial.

Se realizaron lotes adicionales como se tabula a continuación (Tabla 9).

Tabla 9. Resumen de HF8 fabricado.

Lote de HF8 N°	Masa de HF8 (g)	Rendimiento (%)	Pureza por HPLC (% de a/a)
026-1	38,2	88	96,1
034-4	49,0	37	98,8
008-1	39	72	98,9
010-1	39	73	98,7
012-1	43	73	98,7

Ejemplo 6Protección con N-BOC de HF8 para proporcionar el éster HF9

- 5 Se realizó protección con N-BOC de la amidina HF8 según las siguientes condiciones: (Boc)₂O, TEA, DCM, 0-5 a 25 °C. El progreso de la reacción se monitorizó usando HPLC. A partir de 34,0 g de HF8, se obtuvo una masa de HF9 aislada de 34,5 g (rendimiento del 77 %, 94,3 % de a/a por HPLC).

10 El procedimiento general fue del siguiente modo. Se equipó un matraz redondo de tres bocas en una bañera de refrigeración con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado, sonda de termopar y un embudo de adición. Se cargó el matraz con HF8 (1,0 eq) y diclorometano (10 vol) y la suspensión blanquecina se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió a ~0 °C y se añadió trietilamina (1,5 eq) durante 10 minutos mediante el embudo de adición a 0 °C a 4 °C; se agitó 30 minutos entre -5 °C y 0 °C. Se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,5 eq) en diclorometano gota a gota (a una corriente diluida) mediante el embudo de adición durante 30 minutos a -5 °C a 0 °C. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se monitorizó la progresión de la reacción por CCF y HPLC. La reacción está completa cuando queda < 2 % de material de partida. Se aisló el producto extinguiendo la mezcla de reacción con agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. Se combinaron las fases acuosas y dos retro-extractos con diclorometano. Se lavó esta fase orgánica con salmuera. Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se añadió carbón vegetal, se filtraron y se aclararon dos veces con diclorometano. Se concentró el filtrado a vacío dando un sólido amarillo claro. Se trituró el compuesto en bruto con heptano, agitación durante un mínimo de 1 hora. Se recogieron los sólidos por filtración y dos aclarados con heptano. Se secó al aire el producto a temperatura ambiente durante la noche.

25 Una reacción típica presentó aproximadamente el 75 % de conversión al producto deseado después de 24 horas de agitación. Se requirieron otras 12 a 18 horas para consumir toda la materia prima de amidina. Una impureza clave observada (RRt 0,96 con respecto a HF9) durante la síntesis fue el subproducto de lactama. Los datos adquiridos se presentan en la Tabla 10.

30

Tabla 10. Resumen de HF9 fabricado.

Lote de HF9 N°	Masa de HF9 (g)	Rendimiento (%)	Pureza por HPLC (% de a/a)
152-1	34,5	77	94,3
156-1	20,5	39	94,7
159-1	3,9	44	No determinada
019-1	45,5	29	No determinada

Ejemplo 7Hidrólisis de base del éster HF9 para proporcionar el ácido HGO

- 35 Se realizó la hidrólisis del éster HF9 con NaOH 1 M usando las siguientes condiciones: THF, -15 °C a 20-25 °C. El progreso de la reacción se monitorizó usando HPLC. La reacción estuvo normalmente completa después de 18 horas de agitación.

40 El procedimiento general fue del siguiente modo. Se equipó un matraz redondo de tres bocas en una bañera de refrigeración con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, sonda de termopar y un embudo de adición. Se cargó el matraz con HF9 (1,0 eq) y tetrahydrofurano (13 vol); se agitó dando una solución transparente amarilla clara. Se enfrió a aproximadamente -15 °C (baño de nieve carbónica-metanol) y se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico en H₂O (1,5 eq) gota a gota en una corriente diluida durante 60 minutos a -15 °C a -5 °C. Se retiró la refrigeración y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se monitorizó la progresión de la reacción por HPLC. La reacción está completa cuando queda < 2 % de material de partida. Se dividió la mezcla de reacción a la mitad y cada mitad se vertió sobre agua helada en dos embudos de decantación y se ajustó a pH 5-6 con una solución 0,5 N de ácido clorhídrico. Se extrajo cada embudo dos veces con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Se añadió cloruro sódico sólido a la fase acuosa, se agitó durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron todas las fases orgánicas y cada embudo se lavó con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se añadió carbón vegetal, se filtraron ambas mezclas orgánicas, se aclaró el filtro dos veces con acetato de etilo. Se concentraron los filtrados a vacío dando un sólido amarillo claro. Se trituró el compuesto en bruto con acetonitrilo, se filtró para recoger los sólidos y se aclararon dos veces con éter dietílico. Se secó el producto a temperatura ambiente durante la noche. El lavado de la torta final puede realizarse con un volumen igual de *tert*-butil metil éter (MTBE), y puede eliminarse el lavado de éter dietílico final. La torta de HGO aislada, cuando estaba húmeda con ACN, presentó una alta solubilidad en MTBE.

60 A partir de HF9 se obtuvo un producto de HGO aislado (rendimiento del 45 %, 52,6 % de a/a por HPLC). Una trituración en caliente (60 °C) de la torta de HGO en EtOAc (300 ml) proporcionó HGO (81,8 % de a/a). Se lograron

aumentos significativos en la pureza (por ejemplo, 52,6 % de a/a al 81,6 % de a/a) cuando se resuspendieron muestras de HG0 en EtOAc. Los datos adquiridos se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Resumen de HG0 fabricado.

Lote de HG0 N°	Masa de HF9 (g)	Masa de HG0 (g)	Rendimiento (%)	Pureza por HPLC (% de a/a)
047-1	4,7	2,34	51	89,9
087-1	45,0	18,9	45	52,6 ^A
089-1 ^B	45,0	10,0	24	57,0 ^C

A. La torta de HG0 087-1 se trituró en EtOAc (300 ml, 60 °C), se filtró y dio HG0 (81,8 % de a/a, 092-3).
 B. La concentración del filtrado obtenida después del aislamiento de 087-1 dio 10,0 g (24 %, 57,0 % de a/a) de HG0 (089-1).
 C. La torta de HG0 089-1 se resuspendió en EtOAc, se filtró y dio HG0 (69,7 % de a/a, 092-1).

5

Ejemplo 8

Acoplamiento del ácido HG0 con HNPr₂ para dar la amida HG1

10 La preparación de la amida entre el ácido HG0 y HNPr₂ se realizó según las siguientes condiciones: EDC, HOBT, DCM, -15 °C a 20-25 °C (Tabla 13).

El procedimiento general fue del siguiente modo. Se equipó un matraz redondo de tres bocas en una bañera de refrigeración con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno y sonda de termopar. Se cargó el matraz con dipropilamina (1,2 eq) y diclorometano (10 vol) y la solución transparente se enfrió a -10 °C (baño de nieve carbónica-metanol). Se añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida·HCl (1,2 eq) seguido de N,N-diisopropiletilamina (1,3 eq) durante 5 minutos a -15 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos entre -15 °C y -5 °C. Se enfrió a -15 °C y se añadió HG0 (1,0 eq), seguido de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (1,2 eq) durante 5 minutos, manteniéndose una temperatura interna entre -15 °C y -12 °C. Se eliminó la refrigeración y se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se monitorizó la progresión de la reacción por HPLC. La reacción puede inactivarse cuando queda < 1 % de material de partida. El producto se aisló vertiendo la mezcla de reacción sobre agua en el embudo de decantación y separando la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavaron dos veces las fases orgánicas combinadas con solución helada 0,5 N de ácido clorhídrico. Se retroextrajeron las fases acuosas y se lavaron dos veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. Se combinaron las fases acuosas y se lavaron y se retro-extrajeron dos veces con diclorometano. Se lavó esta fase orgánica con salmuera. Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se añadió carbón vegetal, se filtraron y se aclararon dos veces con diclorometano. Se concentró el filtrado a vacío dando un sólido espumoso/gomoso amarillo claro en un evaporador rotatorio. Se transfirieron los sólidos a una bandeja de secado y se secó el producto a temperatura ambiente durante la noche a vacío con una purga de nitrógeno.

20

No se observó precipitación de sólidos tras usar cualquiera de éter dietílico o MTBE seguido de refrigeración (-20 °C, 12 horas, % de Ref 1077-JJ-166).

35 A partir de 29,5 g de HG0 se obtuvo una masa de HG1 aislada de 35,9 g (rendimiento del 100 %, 88,5 % de a/a por HPLC). Los datos adquiridos se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Resumen de HG1 fabricado.

Lote de HG1 N°	Masa de HG0 (g)	Masa de HG1 (g)	Rendimiento (%)	Pureza por HPLC (% de a/a)
147-1	29,5	35,9	100	88,5
104-1	16,29	16,78	Note A	69,2
105-1	9,15	8,90	Note A	68,3

A. Los lotes de HG1 N° 104-1 y 105-1 presentaron bajas purezas debido a una impureza polar de ~20 % de a/a. Las muestras 104-1 y 105-1 se combinaron y purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar HG1 del 91,3 % de a/a (Lote N° 108-1).

40 La pureza aislada del bruto de HG1 fue del 68-88 % de a/a y la pureza de partida deseada para el acoplamiento de Suzuki fue >90 % de a/a. Podrían obtenerse aumentos sustanciales en la pureza por cromatografía en columna o trituración (ciclohexano / DCM). Se demostró más purificación de HG1 por dos métodos separados. En primer lugar, se purificó una muestra de 3,0 g de HG1 (88,5 % de a/a) por cromatografía en columna sobre gel de sílice (75 g, 70-230 de malla) usando un gradiente creciente de MTBE en DCM (0 al 50 % v/v). Se monitorizó la elución de fracciones (CCF) y se reunieron fracciones de puntos individuales y se concentraron a vacío para proporcionar 2,4 g (recuperación del 80 %) de un sólido amarillo pálido que presentaba una pureza por HPLC del 94,5 % de a/a. En segundo lugar, se purificó una muestra de 13,0 g de HG1 (88,5 % de a/a) por recristalización en ciclohexano y heptanos (10:1, v/v) para proporcionar 9,5 g (recuperación del 73 %) de una espuma que tiene una pureza por HPLC

45

del 92 %. En este caso, el HG1 enriquecido se obtiene en realidad tras la concentración del filtrado. Las impurezas se capturan en la torta aislada.

Ejemplo 9

5 Acoplamiento de Suzuki del bromuro de arilo HG1 con ácido borónico HG2 para proporcionar HG3, despaladiación de HG3 y desprotección con N-BOC de HG3 para proporcionar HG4.

10 El acoplamiento de Suzuki del bromuro de arilo HG1 y ácido borónico HG2 se realizó según las condiciones experimentales resumidas del siguiente modo: HG1: 1 equiv, HG2: 1,2 equiv, Pd(OAc)₂: 0,025 equiv, ligando (sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfinidien)bis(ácido bencenosulfónico)): 0,05 equiv, Na₂CO₃: 3 equiv, EtOH: 10 volúmenes, reflujo, 4 horas. El progreso de la reacción se monitorizó usando HPLC. La despaladiación se realizó usando QUADRASIL™ AP (www.reaxa.com). La desprotección con N-BOC de HG3 para proporcionar HG4 se realizó según el procedimiento más adelante.

15 Se equipó un matraz de 250 ml, redondo de 3 bocas, con un agitador mecánico, termómetro, tubo de difusión de gas y embudo de adición. El matraz se cargó con HG (7,0 g) y etanol (70 ml, calidad anhidra). El lote se agitó (40 min) proporcionando una solución transparente mientras que se desgasificaba con nitrógeno. Al lote se cargó Pd(OAc)₂ (86 mg, 0,025 equiv), ligando (377 mg, 0,05 equiv), HG2 (3,96 g, 1,2 equiv) y Na₂CO₃ (4,83 g, 3 equiv) mientras que se desgasificaba constantemente el medio del lote durante 30 minutos adicionales. La suspensión amarilla se calentó a reflujo (75-78 °C) mientras que se monitorizaba para el consumo de HG1 por análisis por HPLC (IPC 110-C, HG1 residual con respecto a HG3: 1,9 % después de 4 horas). Después de 4 horas, el lote se enfrió a temperatura ambiente y se cargó con Celite (1,4 g, 20 % en peso/peso con respecto a HG1). El lote se agitó adicionalmente (1 h, 20-25 °C) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. La torta se lavó con etanol (2 x 7 ml, calidad anhidra). El filtrado etanólico se redujo a 2 volúmenes usando un evaporador rotatorio. El residuo de destilación se redisolvió en acetato de etilo (14 ml) y se redujo a 1 volumen. El residuo se redisolvió en acetato de etilo (70 ml), se agitó durante 30 minutos (20-25 °C) y se clarificó por filtración para eliminar la impureza de lactama. La torta se lavó con acetato de etilo (2 x 7 ml). El filtrado recogido se cargó con QUADRASIL™ AP (350 mg), se agitó (3 horas, 20-25 °C) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. La torta recogida se aclaró con acetato de etilo (2 x 7 ml). El filtrado se muestreó para determinar paladio residual (192-1). El filtrado se concentró a 1 volumen (7 ml) y se redisolvió en ciclohexano (35 ml). El lote se concentró a 1 volumen (7 ml) y se redisolvió en diclorometano (50 ml). La solución marrón se enfrió a -20 a -25 °C. Se añadió una solución de ácido trifluoroacético (14,2 g, 10 equiv) en DCM (20 ml) al lote durante 30 minutos mientras que se mantenía la temperatura interna en el intervalo de -20 a -25 °C. Se dejó que el lote se calentara a 20-25 °C durante la noche, sin eliminación del baño de refrigeración. El lote se muestreó para IPC (HG3 residual con respecto a HG4). El lote se cargó en agua (150 ml, 5 °C), se agitó (15 min) y las fases se separaron. La fase acuosa se retro-extrajo con DCM (30 ml). Los extractos de DCM combinados se basificaron con 10 % de solución de NaHCO₃ (4 x 60 ml, 10 min de agitación para cada lavado). La fase acuosa combinada se retro-extrajo con DCM (30 ml). Las fases de DCM combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron (Na₂SO₄, 1,5 g) y se concentraron a 1 volumen (con respecto a HG1) en un evaporador rotatorio. El residuo (suspensión rosa) se trituró con acetato de etilo (28 ml, 2 horas, 20-25 °C), se filtró y se aclaró con acetato de etilo (2 x 4 ml) y heptanos (2 x 4 ml). La torta de HG4 se secó a presión reducida. Este intento proporcionó 2,15 g (95,6 % de a/a, lote N° 193-1) de HG4. La muestra de HG4 se trituró (2 h, 20-25 °C) en DCM (5 ml) y acetato de etilo (20 ml), se filtró y se secó a presión reducida proporcionando 1,85 g (rendimiento del 29 %, 97,35 % de a/a, lote N° 193-2).

45 Se desarrolló otra estrategia de purificación de HG4 usando una solución de 10 ml de DCM de HG4 en bruto (derivada de 2,5 g de HG1, 74,9 % de a/a, lote N° 190-1), que se había procesado mediante un procesamiento acuoso típico. Se cargó ciclohexano (30 ml) (20-25 °C) y la suspensión se agitó durante 1 hora más. La suspensión rosa resultante se filtró y se aclaró con ciclohexano (5 ml). La torta aislada (1,15 g, lote N° 196-1) presentó una pureza del 95,9 % de a/a. Se trituró adicionalmente una muestra de 20 mg de la torta 196-1 en EtOAc (1 ml, 1 h, 20-25 °C) y se filtró. El sólido aislado (196-2) presentó una pureza del 99,7 % de a/a. Después de la revisión de los resultados de pureza por HPLC de la torta 196-2, los 1,1 g de la torta 196-1 restantes se trituraron en EtOAc (10 ml, 16 h, 20-25°C). La suspensión se filtró y la torta aislada se lavó con EtOAc (2 ml) y ciclohexano (2 ml). La muestra de HG4 se secó durante la noche en una estufa de vacío a 40 °C para proporcionar 0,95 g (rendimiento del 51 % de HG1, lote N° 196-3) de HG4. El análisis por HPLC reveló una pureza final del 99,36 % de a/a.

60 La Tabla 13 proporciona un resumen de la preparación de HG3 usando condiciones de reacción diferentes. La principal impureza en la mezcla de reacción en bruto que se identificó por EM-CL fue el producto de hidrólisis de la amidina (denominado en el presente documento "la lactama" o "la impureza de lactama"). La lactama (RRt 1,02, M+ 460) estuvo presente en las mezclas de reacción en bruto oscilando del 15-25 % de a/a. Son adecuados dos métodos de control del nivel de impureza de lactama en el producto de HG3 en bruto. Primero, la lactama puede precipitarse parcialmente en el producto HG3 en bruto usando una trituración en acetato de etilo (30 min, 20-25°C) y se retiró por filtración. En segundo lugar, la formación de la lactama puede controlarse durante el acoplamiento de Suzuki si las condiciones de reacción y de procesamiento se mantienen ampliamente anhidras. Por tanto, se observaron menos niveles de lactama (5-10 % de a/a frente a 15-25 % de a/a) si la Suzuki se realizó en etanol (10 volúmenes) solo.

Tabla 13. Resumen de las condiciones de acoplamiento de Suzuki intentadas de **HG1** y **HG2** para proporcionar el producto deseado **HG3**.

Referencia de reacción	Condiciones de reacción	Escala de reacción	Resultado
052-1	5 % de Pd/C de Johnson Matthey (Tipo A5030232-5), K ₃ PO ₄ , EtOH/H ₂ O (20-25 a 80 °C)	0,1 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3.
052-2	5 % de Pd/C de Johnson Matthey (Tipo A570129-5), K ₃ PO ₄ , EtOH/H ₂ O (20-25 a 80 °C)	0,1 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3.
052-3	5 % de Pd/C de Johnson Matthey (Tipo A102023-5), K ₃ PO ₄ , EtOH/H ₂ O (20-25 a 80 °C)	0,1 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3.
052-4	5 % de Pd/C de Johnson Matthey (lote N° C-7712), K ₃ PO ₄ , EtOH/H ₂ O (20-25 a 80 °C)	0,1 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3.
052-5	5 % de Pd/C de Johnson Matthey (Tipo A50308-5), K ₃ PO ₄ , EtOH/H ₂ O (20-25 a 80 °C)	0,1 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3.
054	Pd(OAc) ₂ , ligando ^A , Na ₂ CO ₃ , EtOH, H ₂ O, 80-85 °C	0,1 g	Conversión de reacción completa después de 1 hora a reflujo. El residuo del lote se purificó por cromatografía en columna para proporcionar patrón analítico de HG3.
055-1	Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NOAc, K ₂ CO ₃ , EtOAc, 85 °C	0,1 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3
055-2	Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NOAc, K ₂ CO ₃ , IPAC, 85 °C	0,1 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3
059-1	Pd-EnCat 30, K ₂ CO ₃ , EtOH/H ₂ O, 80 °C	0,25 g	5 % de a/a de HG3 después del calentamiento durante la noche a 80-85 °C.
059-2	Pd-EnCat 30, K ₃ PO ₄ , EtOH/H ₂ O, 80 °C	0,25 g	9 % de a/a de HG3 después del calentamiento durante la noche a 80-85 °C.
060-1	5 % de Pd/C de Johnson Matthey (Tipo A5030232-5), K ₃ PO ₄ , EtOH/H ₂ O, 80 °C	0,25 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3
060-2	5 % de Pd/C de Johnson Matthey (Tipo A5030232-5), K ₂ CO ₃ , EtOH/H ₂ O, 80 °C	0,25 g	Mezcla compleja (HPLC), con <1 % de a/a de HG3
064-1	Pd-EnCat 30, K ₂ CO ₃ , IPA/H ₂ O, 80 °C	0,25 g	41 % completa después de 24 horas. Se formaron otras impurezas.
064-2	Pd-EnCat 40, K ₂ CO ₃ , IPA/H ₂ O, 80 °C	0,25 g	No se observó reacción después de 24 horas.
065-1	Pd-EnCat Poly TPP30, K ₃ PO ₄ , IPA/H ₂ O, 80 °C	0,25 g	40 % completa después de 24 horas. Se formaron otras impurezas.
065-2	Pd-EnCat TPP30, K ₂ CO ₃ , IPA/H ₂ O, 80 °C	0,25 g	2 % completa después de 24 horas. Se formaron otras impurezas.
065-3	Pd-EnCat Poly 30 NP, K ₃ PO ₄ , IPA/H ₂ O, 80 °C IPA/H ₂ O	0,25 g	19 % completa después de 24 horas. Se formaron otras impurezas.
068-1	Pd-EnCat 30, Bu ₄ NOAc, tolueno 80 °C, 24 hora	0,25 g	~10-15 % completa. Se formaron muchas otras impurezas como se observa por CCF
068-2	Pd-EnCat 30, Bu ₄ NOAc, ACN 80 °C, 24 hora	0,25 g	~10-15 % completa. Se formaron muchas otras impurezas como se observa por CCF
068-3	Pd-EnCat 30, Bu ₄ NOAc, IPA 80 °C, 24 hora	0,25 g	HPLC: ~1 % de a/a de HG1 restante
072	Pd(OAc) ₂ , ligando ^A , Na ₂ CO ₃ , EtOH, H ₂ O, 80-85 °C	1,00 g	Consumo de HG1 completo después de 24 horas. 59,5 % de a/a de HG3. 21,4 % de a/a de lactama.
073	Pd-EnCat 30, Bu ₄ NOAc, IPA 80 °C, 24 horas, agitación superior	1,00 g	8,6 % de a/a de HG3 después de 18 horas de calentamiento. La agitación superior no trituró el Pd encapsulado, además de agitación magnética.
084-1	Pd(OAc) ₂ , ligando ^A , Bu ₄ NOAc, K ₂ CO ₃ , EtOAc, 80-85 °C	0,1 g	No se observó producto después de 24 horas de calentamiento a reflujo.
084-2	Pd(OAc) ₂ , ligando ^A , Bu ₄ NOAc, K ₂ CO ₃ , IPAC, 80-85 °C	0,1 g	No se observó producto después de 24 horas de calentamiento a reflujo.

Referencia de reacción	Condiciones de reacción	Escala de reacción	Resultado
178	Pd(OAc) ₂ , ligando ^A , Na ₂ CO ₃ , EtOH, 80-85 °C (Suzuki anhidra)	2,28 g	Proporcionó 1,52 g de HG3 (51,4 % de a/a) que contiene lactama (14,3 % de a/a). HG1 se consumió después de 4 horas a reflujo.
184	Pd(OAc) ₂ , ligando ^A , Na ₂ CO ₃ , EtOH, 80-85 °C (Suzuki anhidra)	5,0 g	IPC a 4 horas: HG3, 65,42 % de a/a de lactama, 10,75 % de a/a y HG1, 0,17 % de a/a. Se usó mezcla de lotes para definir tanto las estrategias de eliminación de lactama como de Pd.
191	Pd(OAc) ₂ , ligando ^A , Na ₂ CO ₃ , EtOH, 80-85 °C (Suzuki anhidra)	7,0 g	IPC a 4 horas: HG3, 64,00 % de a/a; lactama, 4,79 % de a/a y HG1, 1,23 % de a/a. Se intercambió el disolvente del lote de EtOH a EtOAc. Se filtró el lote para eliminar la lactama.

Notas: A. Ligando: Sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico), (CAS N° 308103-66-4, producto de Sigma-Aldrich N° 479497).

Ejemplo 10

Despaladiación del producto de Suzuki HG3

5 Puede completarse una despaladiación satisfactoria durante el procesamiento no acuoso de la mezcla de lotes de Suzuki. Tanto un tratamiento de la mezcla de lotes de HG3 etanólica clarificada (Celite, filtración) como el tratamiento después del intercambio de disolvente de etanol a acetato de etilo con un secuestrante de Pd apropiado proporcionan resultados satisfactorios.

10 Tras completarse un acoplamiento de Suzuki satisfactorio en etanol (5,0 g de HG1, Exp. N° 184), la mezcla de lotes de HG3 en bruto se clarificó por filtración a través de Celite. El filtrado de HG3 etanólico resultante se diluyó a un volumen final de 200 ml (25 mg/ml) y se dividió en dos porciones de 100 ml cada una. Una porción se subdividió adicionalmente en alícuotas de 4 ml y se trató como se ha expuesto brevemente en la Tabla 14. Los ensayos completados se filtraron (filtro de PTFE de 0,5 µm) y el filtrado se analizó para el contenido residual de paladio (usando ICP-OES).

Tabla 14. Selección de secuestrantes de Pd usados para tratar solución etanólica de HG3 tras el acoplamiento de Suzuki.

Secuestrante de Pd	Dosis (mg/ml)	Vol (ml)	Tiempo de agitación (h)	Temp (°C)	Referencia (Lote N°)	Pd (ppm)
QUADRAPURE™ IDA	50	4	4	20-25	186-1	176
QUADRAPURE™ BZA	50	4	4	20-25	186-2	41
QUADRAPURE™ AMPA	50	4	4	20-25	186-3	168
QUADRAPURE™ TU	50	4	4	20-25	186-4	146
QUADRAPURE™ C	50	4	4	20-25	186-5	17
QUADRASIL™ MTU	50	4	4	20-25	186-6	212
QUADRASIL™ MP	50	4	4	20-25	186-7	25
QUADRASIL™ AP	50	4	4	20-25	186-8	10
QUADRASIL™ TA	50	4	4	20-25	186-9	64
DARCO® KB-G	50	4	4	20-25	186-10	11
Control	N/A	4	4	20-25	186-11	174

Nota: N/A = No aplicable

20 De la Tabla 14, se obtuvieron resultados de Pd aceptables con QUADRAPURE™ C, QUADRASIL™ AP y DARCO® KB-G (disponible de Norit Americas, Inc.). Sin embargo, análisis adicionales de muestras satisfactorias usando HPLC mostraron que la muestra de HG3 que se trató con DARCO® KB-G (lote N° 186-10) había sufrido degradación completa. Por tanto, este estudio recalcó dos opciones de secuestrante que podrían usarse para tratar satisfactoriamente la solución de HG3 etanólica.

30 El segundo enfoque fue tratar la corriente de producto de HG3 / acetato de etilo con una selección idéntica de secuestrantes. Esto se llevó a cabo sometiendo primero una alícuota de 50 ml de la segunda porción etanólica de HG3 a un intercambio de disolvente (rotavapor) de etanol en acetato de etilo. El volumen de acetato de etilo final se ajustó a 50 ml. Esta solución se clarificó, se subdividió en alícuotas de 4 ml y se trató como se ha expuesto en la Tabla 15. Los ensayos completados se filtraron (filtro de 0,5 µm de PTFE) y el filtrado se analizó para contenido de paladio residual.

Tabla 15. Selección de secuestrantes de Pd usados para tratar solución de HG3 / acetato de etilo tras el acoplamiento de Suzuki / intercambio de disolvente de etanol.

Secuestrante de Pd	Dosis (mg/ml)	Vol (ml)	Tiempo de agitación (h)	Temp (°C)	Referencia (Lote N°)	Pd (ppm)
QUADRAPURE™ IDA	50	4	4	20-25	187-1	80
QUADRAPURE™ BZA	50	4	4	20-25	187-2	19
QUADRAPURE™ AMPA	50	4	4	20-25	187-3	61
QUADRAPURE™ TU	50	4	4	20-25	187-4	12
QUADRAPURE™ C	50	4	4	20-25	187-5	102
QUADRASIL™ MTU	50	4	4	20-25	187-6	3
QUADRASIL™ MP	50	4	4	20-25	187-7	<1
QUADRASIL™ AP	50	4	4	20-25	187-8	4
QUADRASIL™ TA	50	4	4	20-25	187-9	2
DARCO® KB-G	50	4	4	20-25	187-10	12
Control	N/A	4	4	20-25	187-11	90

Nota: N/A = No aplicable

- 5 De la Tabla 15, se obtuvieron resultados de Pd aceptables con QUADRAPURE™ TU, QUADRASIL™ MTU, QUADRASIL™ MP, QUADRASIL™ AP, QUADRASIL™ TA y DARCO® KB-G. Como se observa previamente, el análisis de la muestra tratada con Darco IU3-G (lote N° 187-10) para pureza por HPLC identificó que la muestra se había degradado completamente. Por tanto, este estudio recalcó cinco opciones de secuestrante que podrían usarse para tratar satisfactoriamente la solución de HG3 en acetato de etilo.
- 10 La eliminación de paladio de la mezcla de lotes de Suzuki puede realizarse convenientemente en tanto EtOH como acetato de etilo. Por tanto, este proceso puede completarse con 1 tratamiento en un periodo de tiempo relativamente corto.

Ejemplo 11

- 15 Desprotección con N-BOC de HG3 para proporcionar HG4 objetivo

20 La eliminación del grupo protector de N-BOC se llevó a cabo usando ácido trifluoroacético (TFA, 10 equiv) en DCM (15 volúmenes, -25 a 25 °C, 24 horas) según el siguiente procedimiento. Se preparó una solución de TFA en un volumen igual de DCM y se añadió a una solución fría (-25 °C) de HG3 durante un periodo de 1 hora, mientras que se mantenía la temperatura del lote < 20 °C. Tras completarse la adición, se dejó que la temperatura del lote subiera a 20-25 °C. La mezcla de reacción completada se diluyó en agua fría (0-5 °C). Después de una fase separación y retroextracción de la fase acuosa, el pH del lote se ajustó con solución al 10 % de NaHCO₃ para eliminar el exceso TFA. La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró dando una suspensión amarilla clara. La suspensión se trituró en EtOAc (11,6 volúmenes, 2 horas, 20-25 °C) y se filtró proporcionando un sólido rosa claro. La torta se lavó con EtOAc (2 porciones de 1,5 de volumen cada uno) y lavado final con heptanos (2 porciones de 1,5 de volumen cada uno). El compuesto final se secó en una estufa de vacío (40 °C, 48 horas).

30 La desprotección de HG3 se realizó usando este procedimiento. El progreso de la reacción se monitorizó usando HPLC. Se realizó una desprotección representativa en HG3 (560 mg, 1 mmol, 74,9 % de a/a). De este ensayo se aislaron 320 mg (rendimiento del 92,3 %) de HG4 (98,6 % de a/a).

35 Para estos experimentos, el volumen de lote se redujo a aproximadamente 1 volumen de DCM con respecto a HG1, antes de la adición de acetato de etilo para precipitar el producto de HG4.

Ejemplo 12

Preparación de HG4

40 Se llevaron a cabo las etapas de acoplamiento de Suzuki y de desprotección a una escala de 7,0 g de HG1 (91,25 % de a/a). El acoplamiento de Suzuki se realizó bajo las siguientes condiciones anhidras: 1 equiv de HG1, 1,2 equiv de HG2, 0,025 equiv de Pd(OAc)₂, 0,05 equiv de ligando (sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico)), 3 equiv de Na₂CO₃, 10 volúmenes de EtOH, 75-78 °C, 4 horas. El HG1 residual con respecto a HG3 después de 4 horas de calentamiento a reflujo fue del 1,9 %. La mezcla de lotes de Suzuki enfriada se cargó con Celite (20 % en peso/peso con respecto a HG1), se agitó y se filtró. La solución etanólica de HG3 se sometió a un intercambio de disolvente de etanol a acetato de etilo (volumen final: 70 ml). Este proceso precipitó la impureza de lactama derivada de HG3. El lote se filtró para eliminar la impureza de lactama.

50 El filtrado de acetato de etilo que contiene HG3 se trató con QUADRASIL™ AP (350 mg, 3 h, 20-25 °C) y se filtró. El volumen de filtrado se redujo a aproximadamente 1 volumen con respecto a HG1, y el concentrado se diluyó en

ciclohexano (5 volúmenes) y se redujo de nuevo a aproximadamente 1 volumen con respecto a HG1. El resultado de este proceso fue una solución de HG3 (55,6 % de a/a) en aproximadamente 1 volumen de ciclohexano, que no se había sometido a un procesamiento acuoso o de semi-purificación por cromatografía en columna. Esta solución de HG3 se llevó adelante en la etapa de desprotección como se ha expuesto brevemente en el Ejemplo 11. Tras la basificación y procesamiento acuoso, el volumen del lote se redujo a aproximadamente 1 volumen de DCM con respecto a HG1. El producto de HG4 se precipitó con EtOAc (4 volúmenes, 2 horas, 20-25 °C). El producto se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (8 ml) y heptanos (8 ml). Este proceso proporcionó 2,15 g (rendimiento del 34 %) de HG4, que presentó una pureza por HPLC del 95,6 % de a/a. Esta muestra se trituró adicionalmente con DCM/EtOAc (1:4, 25 ml, 2 h). El re-aislamiento proporcionó 1,85 g (rendimiento del 29 %) de HG4, que presentó una pureza por HPLC del 97,3 % de a/a.

Con el fin de obtener HG4 con una pureza de > 98 %, se realizaron cristalizaciones adicionales (Tabla 16). Se ensayaron cuatro sistemas diferentes de disolventes con énfasis particular en examinar el filtrado para el contenido de impurezas y la pérdida de producto. Los mejores resultados se obtuvieron usando ciclohexano como anti-disolvente, debido a que este filtrado contuvo los menores niveles observados de HG4 y los mayores niveles de impurezas combinadas. Este método de purificación se evaluó en una solución de 10 ml de DCM de HG4 en bruto (derivada de 2,5 g de HG1, 74,9 % de a/a), que se había procesado mediante un procesamiento acuoso típico. Se cargó ciclohexano (30 ml) (20-25 °C) y la suspensión se agitó durante 1 hora más. La suspensión rosa resultante se filtró y se aclaró con ciclohexano (5 ml). La torta aislada (1,15 g) presentó una pureza del 95,9 % de a/a. Se trituró adicionalmente una muestra de 20 mg de la torta 196-1 en EtOAc (1 ml, 1 h, 20-25 °C) y se filtró. El sólido aislado presentó una pureza del 99,7 % de a/a por HPLC. Después de la revisión de los resultados de pureza por HPLC de la torta 196-2, los 1,1 g restantes de la torta 196-1 se trituraron en EtOAc (10 ml, 16 h, 20-25 °C). La suspensión se filtró y la torta aislada se lavó con EtOAc (2 ml) y ciclohexano (2 ml). La muestra de HG4 se secó durante la noche en una estufa de vacío a 40 °C proporcionando 0,95 g (rendimiento del 51 % de HG1) de HG4. El análisis por HPLC reveló una pureza final del 99,36 % de a/a.

Tabla 16. Estudio de cristalización de HGR en el lote N° 193-2 (97,3 % de a/a).^A

Mezclas de disolventes cribadas	Composición de disolvente	Observación	HG4 observado en aguas de cristalización (% de a/a) ^{B,C}
DCM / EtOAc	1 : 8	Cristalización	82,44
DCM / MTBE	1 : 4	Cristalización	68,66
DCM / Ciclohexano	1 : 2,5	Cristalización	28,73
DCM / Heptano	1 : 2	Separación de aceite	36,33

Notas: ^A Se disolvieron 50 mg de HG4 en DCM (200 µl) y a continuación se añadió el antidisolvente al ensayo con agitación. Las tortas de HG4 resultantes se separaron por filtración y el filtrado se analizó por HPLC.
^B Se adquirió análisis de HPLC usando el método de HPLC genérico como se ha expuesto brevemente en el Apéndice.
^C Todas las otras impurezas = 100 - % de HG4 de a/a.

Ejemplo 13

30

Preparación de HG4

Se llevaron a cabo de nuevo las etapas de acoplamiento de Suzuki y de desprotección, basándose en una escala de 6,1 g de HG1 (92,7 % de a/a). El acoplamiento de Suzuki se realizó de nuevo en condiciones anhidras (HG1: 1 equiv, HG2: 1,2 equiv, Pd(OAc)₂: 0,025 equiv, ligando (sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfinideno)bis(ácido bencenosulfónico)): 0,05 equiv, Na₂CO₃: 3 equiv, EtOH: 10 volúmenes, 75-78 °C, 4-6 horas). Después de 6 horas de calentamiento a reflujo no se detectó HG1 por HPLC. La mezcla de lotes de Suzuki enfriada se cargó con Hyflo SuperCel NF (20 % en peso/peso con respecto a HG1), se agitó y se filtró. La solución etanólica de HG3 se sometió a un intercambio de disolvente de etanol a acetato de etilo (volumen final: 60 ml). El análisis (RMN ¹H) de la solución de HG3 resultante en acetato de etilo no detectó etanol en el lote. El lote se filtró en esta etapa y la torta recogida se analizó por HPLC y se encontró que estaba principalmente compuesta de HG2 (50 % de a/a), HG3 (14 % de a/a) y la impureza de lactama (6 % de a/a).

El filtrado de acetato de etilo que contenía HG3 se trató secuencialmente con QUADRASIL™ AP como se muestra en la Tabla 17. Se midió el nivel de paladio inicial a 364 ppm en solución. Éste se extrapoló a 5700 ppm en el sólido. Se empleó una carga final de QUADRASIL™ del 650 % en peso/peso con respecto a HG1 en el intento.

45

Tabla 17. Resumen de los intentos de secuestro de Pd en el lote de HG3 N° 119-4 con QUADRASIL™ AP

Ref de muestra N°	QUADRASIL™ AP (g)	% en peso/peso	Tiempo de agitación (h)	Tipo de muestra	Pd residual (ppm)
120-1	0	0	-:-	Disolución	364
120-2	3,0	50	1	Disolución	163
120-4	3,0	100	1	Disolución	78
121-1	3,0	150	1	Disolución	43

Ref de muestra N°	QUADRASIL™ AP (g)	% en peso/peso	Tiempo de agitación (h)	Tipo de muestra	Pd residual (ppm)
121-3	3,0	200	1	Disolución	32
122-1	3,0	250	1	Disolución	18
122-3	-:-	250		Sólido	277
124-1	6,0	350	16	Sólido	127
125-1	6,0	450	16	Sólido	65
127-1	12,0	650	16	Sólido	44

Nota: Se obtuvieron muestras sólidas concentrando alícuotas del filtrado de HG3/EtOAc.

- Antes de realizar la etapa de desprotección, un ensayo de RMN ¹H (DMSO-d₆) de HG3 usando un patrón interno reveló 1,94 g de HG3 en la corriente de proceso tratada (lote N° 127-2). Esta solución se sometió a un intercambio de disolvente en DCM concentrando primero (rotovapor) a aproximadamente 1 volumen. El lote se cargó con ciclohexano (50 ml) y se agitó. La solución resultante se volvió a concentrar a aproximadamente 1 volumen. El lote se volvió a suspender en una segunda porción de ciclohexano (50 ml) y se volvió a concentrar dando un residuo (3,7 g). Este material se redisolvió en DCM (37 ml) y se trató con TFA. El cromatograma de IPC final (HPLC) reveló que el HG3 residual (1,2 % de a/a) con respecto a HG4 (87,1 % de a/a) era del 1,4 %. El lote se sometió a un procesamiento acuoso típico y clarificación a través de papel de Whatman. El filtrado recogido se concentró a un volumen final de 10 ml. El producto HG4 en bruto se precipitó usando ciclohexano (36 ml) y el lote se agitó adicionalmente durante 1 hora. El producto de HG4 se recogió por filtración y la torta se lavó con ciclohexano (12 ml). Este intento proporcionó 1,65 g (rendimiento del 106 %, húmedo) de HG4 (98,2 % de a/a por HPLC, lote N° 133-1). La torta entera se trituró en acetato de etilo (10 volúmenes, 16 h, 20-25 °C) y se recogió por filtración.
- La torta se lavó con acetato de etilo (12 ml), ciclohexano (12 ml) y heptanos (16 ml). Este intento proporcionó 1,31 g de HG4 (lote N° 135-1). Se tomó una muestra (200 mg) de este material para la prueba preliminar y el resto se sometió a secado en la estufa. La pureza por HPLC del lote N° 135-1 fue del 96,7 % de a/a y se determinó que el nivel de paladio residual era de 44 ppm. Por tanto, los presentes inventores no observaron erosión del paladio durante la etapa de desprotección. La muestra de HG4 final se secó en una estufa de vacío (-28 a -29 pulgadas de Hg) mientras que se incorporaba una purga de nitrógeno a través de la estufa. El progreso del secado se siguió por RMN ¹H. La muestra se secó durante 48 horas iniciales a 40 °C. La temperatura se escalonó hasta 50 °C durante otras 48 horas y otro análisis reveló que la muestra contuvo 3,3 % en peso/peso de acetato de etilo. La temperatura de la estufa aumentó a 60-62 °C y la muestra se secó durante otras 72 horas. Un análisis final (RMN) reveló que el nivel de acetato de etilo residual había disminuido al 0,46 % en peso/peso. Así, la muestra de HG4 secada (0,99 g, rendimiento del 64 %, lote N° 140-1) se envió para la prueba de producto final (pureza por HPLC, TFA residual, disolventes residuales, véase la Tabla 18). Se obtuvo una pureza por HPLC del 98,7 % de a/a con solo una impureza (RRt 1,13) superior a <0,5 % de a/a.
- Se realizó la prueba de productos finales en HG4 en paralelo con una muestra fabricada usando Si-tiol (es decir, 1-propanotiol en sílice, 2 % en peso/peso, DCM, 20-25 °C) como secuestrante de paladio. Se añadió Si-tiol en tres porciones, con un periodo de agitación de 6 horas después de cada adición. Una carga final de carbón vegetal (10 % en peso/peso, 10 min de agitación) y filtración completó el proceso. Se probó la muestra purificada de Si-tiol (378-15) en paralelo y presentó una pureza del 98,0 % de a/a. Ambas muestras presentaron un perfil de impurezas muy similar y contuvieron la impureza RRt 1,13 al mismo nivel (0,6 % de a/a). Se determinó que el límite de TFA era traza (<500 ppm) en el material 140-1 y se encontró que todos los disolventes residuales estaban por debajo de los valores de las normas de la ICH. Hubo cantidad insuficiente del lote N° 378-15 para realizar la prueba para TFA residual y disolventes residuales. En general, por este método, se preparó una muestra de 1 g de HG4 (lote N° 140-1) con un rendimiento aproximado del 23 % a partir de HG1. La muestra de HG4 final presentó una pureza por HPLC del 98,7 % de a/a quedando solo una impureza fuera del <0,5 % de a/a. Se supone que esta impureza es la impureza de lactama derivada de HG3. Las pruebas analíticas mostraron que se satisficieron los límites de tanto TFA residual como del disolvente residual. El nivel residual de paladio se encontró a 44 ppm. Los datos de caracterización se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18. Prueba de productos de muestras de HG4 usando dos métodos de purificación

Prueba	Método	Muestras de HG4	
		QUADRASIL™ AP purificado Lote N° 140-1	Si-tiol purificado Lote N° 378-15
Aspecto	Visual	Sólido beis	Sólido rosa
RMN protónica	RMN	Concuerta	Concuerta
Pureza, HPLC (% de a/a)	HPLC ^A	HG4: 98,7 % de a/a RRT 0,89: 0,14 % de a/a RRT 0,94: 0,09 % de a/a RRT 0,96: 0,05 % de a/a RRT 0,98: 0,13 % de a/a RRT 1,02: 0,06 % de a/a RRT 1,03: 0,02 % de a/a	HG4: 98,0 % de a/a RRT 0,895: 0,23 % de a/a RRT 0,94: 0,06 % de a/a RRT 0,96: 0,04 % de a/a RRT 0,98: 0,06 % de a/a RRT 1,03: 0,11 % de a/a RRT 1,06: 0,04 % de a/a

Prueba	Método	Muestras de HG4	
		QUADRASIL™ AP purificado Lote N° 140-1	Si-tiol purificado Lote N° 378-15
		RRT 1,06: 0,03 % de a/a RRT 1,07: 0,01 % de a/a RRT 1,08: 0,16 % de a/a RRT 1,13: 0,60 % de a/a Ningún otro pico de impureza > 0,1 %	RRT 1,07: 0,13 % de a/a RRT 1,09: 0,58 % de a/a RRT 1,13: 0,61 % de a/a Ningún otro pico de impureza > 0,1 %
Contenido de TFA (% en peso/peso)	Karl Fisher (USP)	Traza, < 500 ppm	Sin determinar
Pd residual (ppm)	ICP OES	44 ppm	152 ppm
Disolventes residuales (% en peso/peso)	Disolventes residuales por CG del espacio de cabeza	EtOH: no detectado, < 0,05 % en peso/peso EtOAc: 0,489 % en peso/peso DCM: no detectado, < 0,006 % en peso Ciclohexano: traza, < 0,04 % en peso/peso Heptanos: no detectados, 0,05 % en peso/peso	Sin determinar

Nota A: Método de HPLC

Método ID: 1506

Instrumentación:

Columna:

Detector:

Temperatura de la columna:

Velocidad de flujo:

Fase móvil A:

Fase móvil B:

Tiempo de ejecución:

Volumen de inyección:

Waters

Phenomenex, Gemini, C18

4,6 x 150 mm, 5 µm

254 nm

Ambiente

1,5 ml/min

Agua:CAN:ácido perclórico (950:50:2)

ACN

30 min

5 µl

Tabla de gradientes

Tiempo % de A % de B

0,00 90 10

15,00 10 90

20,00 10 90

20,10 90 10

30,00 90 10

5

10

15 Ejemplo 12

Otros ejemplos de la reacción de acoplamiento cruzado

20 Se hizo reaccionar HG1 (1 eq.) con HG2 (1,2 eq), paladio sobre carbono (10 % 0,10 % eq) y carbonato sódico (3 eq) en metanol:agua a 65 °C a una escala de 1 g. La comprobación de la reacción de HPLC no indica reacción después de varias horas de reflujo.

25 Se hizo reaccionar HG1 (1 eq.) con HG2 (1,3 eq), acetato de paladio (0,10 eq), sal dipotásica hidratada de 4,4'(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico) (0,20 eq) y carbonato sódico (3 eq) en agua y etanol a 60 °C - 65 °C durante una hora a una escala de 5,0 g y se aislaron 6,0 g de HG3 (Lote 26-1, rendimiento 100 %, HPLC: indica 83 % de producto y otro 13 % de impureza de lactama conocida). RMN ¹H confirmó la estructura.

30 Se hizo reaccionar HG1 (1 eq.) con HG2 (1,3 eq), acetato de paladio (0,05 eq), sal dipotásica hidratada de 4,4'(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico) (0,10 eq) y carbonato sódico (3 eq) en agua y NMP a 60 °C - 65 °C durante una hora a una escala de 1,0 g y seguido de otra escala de 5 g. Se aislaron 7,0 g de HG3 en bruto (Lote 26-1, rendimiento 97 %, HPLC: indica 82 % de producto y otro 9,6 % de impureza de lactama conocida). RMN ¹H confirmó la estructura.

35 Se hizo reaccionar HG1 (1 eq.) con HG2 (1,2 eq), acetato de paladio (0,10 eq), sulfato de tetraquis(hidroximetil)fosfonio (0,20 eq) y carbonato sódico (3 eq) en etanol:agua a 65 °C a una escala de 1 g. Las comprobaciones de la reacción de HPLC no indican reacción después de varias horas de reflujo.

40 Se hizo reaccionar HG1 (1 eq.) con HG2 (1,2 eq), acetato de paladio (0,025 eq), sal dipotásica hidratada de 4,4'(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico) (0,05 eq) y carbonato sódico (3,0 eq) en agua (8 vol) y etanol (20 vol) a 70 °C - 75 °C. Esto se realizó a escala de 10 g y seguido de escala de 100 g. Se aislaron 130 g de HG3 en bruto (Lote 38-1, rendimiento del 98 %, HPLC: 87,0 % y RMN ¹H confirmó la estructura).

Se llevaron a cabo reacciones de acoplamiento cruzado adicionales usando Pd(OAc)₂ (12 g, 0,054 moles, 0,1 eq) y sal dipotásica hidratada de 4,4'(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico) (3 g, 0,006 moles, 0,01 eq.). Rendimiento

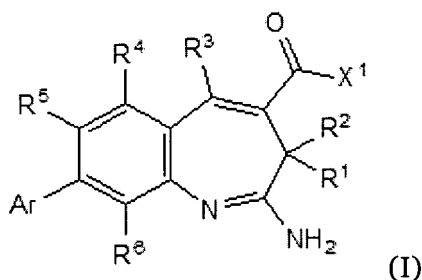
ES 2 705 101 T3

de HG3: 38-43 %, con 91-92 % de pureza.

Se llevaron a cabo reacciones de acoplamiento cruzado adicionales usando Pd(OAc)₂ (19 g, 0,05 eq.) y sal dipotásica hidratada de 4,4'(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico) (43 g, 0,05 eq.). Rendimiento de HG3: 49 %
5 después de la cromatografía en columna, con 88 % de pureza.

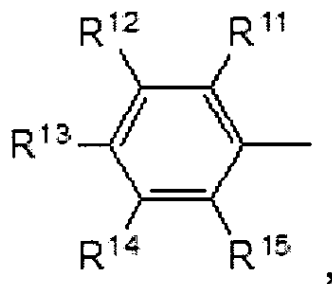
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I):



5 en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H;
 X¹ es -N(R⁸)(R⁹), en la que R⁸ y R⁹ son alquilo C₁-C₆;
 Ar es



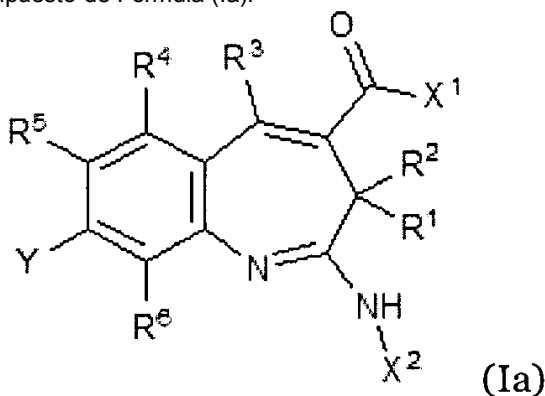
10

en la que R¹¹, R¹², R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ es pirrolidinilcarbonilo,

y un contaminante de paladio,
 comprendiendo el método:

15

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (Ia):



en la que

20

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X¹ son tal como se definen en la Fórmula (I);
 X² es un grupo protector amina; e
 Y es un grupo halo,

25

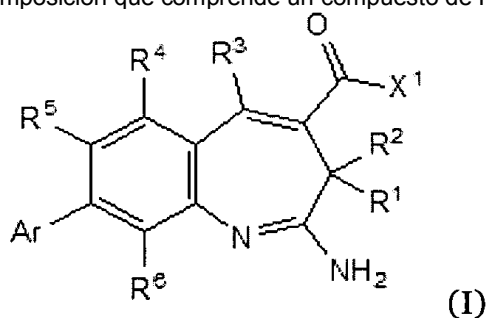
con Ar-B(OR¹⁰)₂, en la que Ar es tal como se define en la Fórmula (I) y R¹⁰ es H, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar una composición en bruto que comprende un disolvente que comprende etanol y menos de aproximadamente el 0,5 % de agua y uno o más contaminantes de paladio;

30

(b) clarificar la composición en bruto mediante filtración a través de tierra de diatomeas;
 (c) añadir un secuestrante de paladio a la composición en bruto durante un tiempo predeterminado, en la que el secuestrante de paladio se selecciona de partículas de sílice funcionalizadas y partículas de carbono activado, en la que las partículas de sílice funcionalizadas comprenden un grupo funcional seleccionado de aminopropilo y mercaptopropilo y en la que el carbono activado comprende partículas de carbono porosas, esféricas y no funcionales con un área superficial de aproximadamente 1200 m²/g, un diámetro de poro promedio de

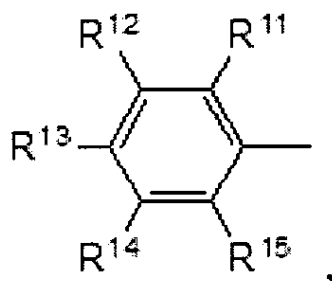
aproximadamente 1 nm y un diámetro de partícula de aproximadamente 0,3 nm a aproximadamente 0,8 nm; y (d) retirar el secuestrante de paladio para obtener una composición purificada que comprende el compuesto de Fórmula (I) y un contaminante de paladio, en la que el contaminante de paladio en la composición purificada está presente en una concentración inferior a 50 ppm por ICP-OES.

- 5
2. El método de la reivindicación 1, en el que el tiempo predeterminado es de aproximadamente 4 horas o menos.
3. El método de la reivindicación 1, en el que el secuestrante de paladio se retira mediante filtración.
- 10
4. El método de la reivindicación 1, en el que el contacto se lleva a cabo adicionalmente en presencia de un ligando.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el catalizador de paladio es Pd(OAc)₂, el ligando es sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfinideno)bis(ácido bencenosulfónico) y en el que la relación molar de catalizador con respecto a ligando está dentro del intervalo de 1:2 a 1:1.
- 15
6. Un método para preparar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I):



en la que

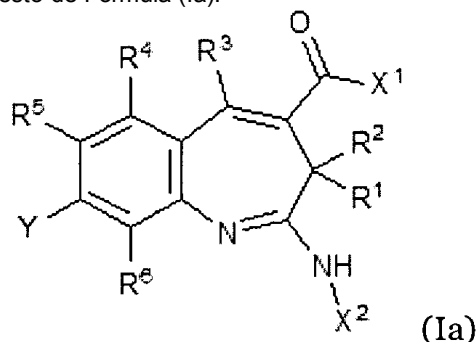
- 20
- R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H;
 X¹ es -N(R⁸)(R⁹), en la que R⁸ y R⁹ son alquilo C₁-C₆;
 Ar es



- 25
- en la que R¹¹, R¹², R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ es pirrolidinilcarbonylo,

y un contaminante de paladio,
 comprendiendo el método:

- 30
- (a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (Ia):



en la que

- 35
- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X¹ son tal como se definen en la Fórmula (I);
 X² es un grupo protector amina; e

Y es un grupo halo,

5 con $\text{Ar-B(OR}^{10})_2$, en la que Ar es tal como se define en la Fórmula (I) y R^{10} es H, en presencia de un catalizador de paladio y un disolvente que comprende etanol y menos de aproximadamente el 0,5 % de agua para proporcionar una composición en bruto que comprende uno o más contaminantes de paladio;

(b) clarificar la composición en bruto mediante filtración a través de tierra de diatomeas;

(c) realizar un cambio de disolvente de etanol a acetato de etilo;

10 (d) añadir un secuestrante de paladio a la composición en bruto durante un tiempo predeterminado, en la que el secuestrante de paladio se selecciona de partículas de sílice funcionalizadas y partículas de poliestireno macroporosas funcionalizadas, las perlas de sílice funcionalizadas comprenden un grupo funcional seleccionado de aminopropilo, mercaptopropilo, metiltiourea y triamina y las partículas de poliestireno funcionalizadas comprenden un grupo funcional seleccionado de bencilamina y tiourea; y

15 (d) retirar el secuestrante de paladio para obtener una composición purificada que comprende el compuesto de Fórmula (I) y un contaminante de paladio, en la que el contaminante de paladio en la composición purificada está presente en una concentración inferior a 50 ppm por ICP-OES.

7. El método de la reivindicación 6, en el que la composición purificada comprende un contaminante de paladio en una concentración inferior a 20 ppm por ICP-OES.

20 8. El método de la reivindicación 6, en el que el contacto se lleva a cabo adicionalmente en presencia de un ligando.

9. El método de la reivindicación 7, en el que el catalizador de paladio es Pd(OAc)_2 , el ligando es sal dipotásica hidratada de 4,4'-(fenilfosfiniden)bis(ácido bencenosulfónico) y en el que la relación molar de catalizador con respecto a ligando está dentro del intervalo de 1:2 a 1:1.

25

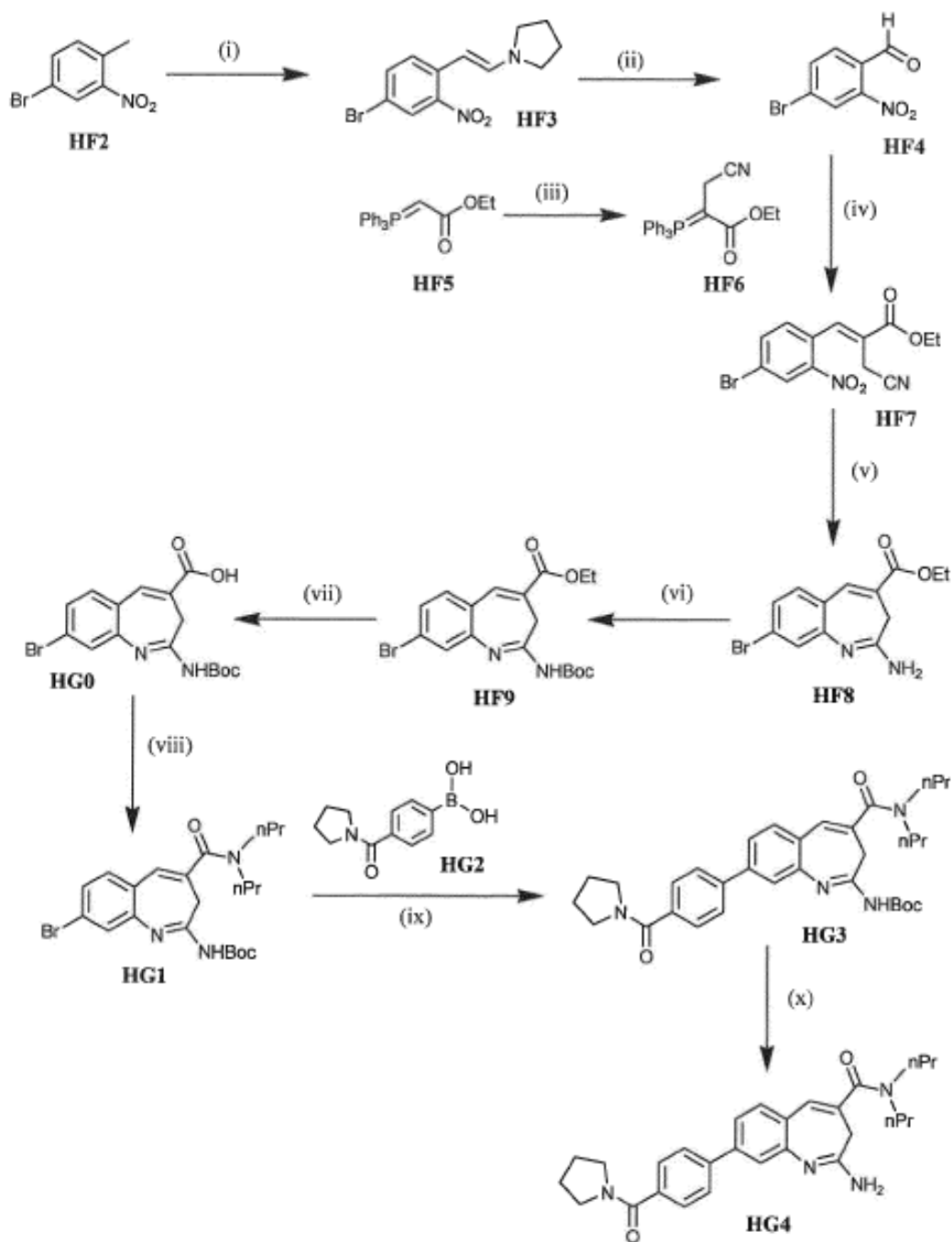


FIG. 1