

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 460**

51 Int. Cl.:

**C07K 5/12**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014 PCT/US2014/071319**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15100145**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014 E 14822040 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3087085**

54 Título: **Síntesis de un tripéptido que inhibe el NS3 del virus de VHC macrocíclico**

30 Prioridad:

**23.12.2013 US 201361920446 P**

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

**11.09.2019**

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)  
333 Lakeside Drive  
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**CAGULADA, AMY;  
CHAN, JOHANN;  
CHAN, LINA;  
COLBY, DENISE A.;  
KARKI, KAPIL KUMAR;  
KATO, DARRYL;  
KEATON, KATIE ANN;  
KONDAPALLY, SUDHA;  
LEVINS, CHRIS;  
LITCKE, ADAM;  
MARTINEZ, RUBEN;  
PCION, DOMINIKA;  
REYNOLDS, TROY;  
ROSS, BRUCE;  
SANGI, MICHAEL;  
SCHRIER, ADAM J.;  
SENG, PAMELA;  
SIEGEL, DUSTIN;  
SHAPIRO, NATHAN;  
TANG, DONALD;  
TAYLOR, JAMES G.;  
TRIPP, JONATHAN;  
YU, LAWRENCE y  
WALTMAN, ANDREW W.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 724 460 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Síntesis de un tripéptido que inhibe el NS3 del virus de VHC macrocíclico

5 **[0001]** Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud Provisional de EE.UU. Número de serie 61/920.446 presentada el 23 de diciembre de 2013.

10 **[0002]** La presente descripción se refiere en general al campo de la metodología de síntesis orgánica para la preparación de compuestos inhibidores del virus *Flaviviridae* y sus intermedios sintéticos.

15 **[0003]** El virus de la hepatitis C (VHC), un miembro de los géneros de hepacivirus dentro de la familia *Flaviviridae*, es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. et al. J Hepatol. 2000, 32, 98-112). En consecuencia, un foco importante de la investigación antiviral actual se dirige hacia el desarrollo de métodos mejorados para el tratamiento de infecciones crónicas por VHC en humanos (Ciesek, S., von Hahn T., y Manns, MP., Clin. Liver Dis., 2011, 15, 597-609; Soriano, V. y otros, J. Antimicrob. Chemother., 2011, 66, 1573-1686; Brody, H., Nature Outlook, 2011, 474, S1-S7; Gordon, CP, et al. al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5, 453-463). El documento WO 2012/040040 A1 describe compuestos para inhibir la proteasa NS3 (no estructural 3) del VHC.

20 **[0004]** Las curaciones virológicas de pacientes con infección crónica por VHC son difíciles de lograr debido a la prodigiosa producción diaria de virus en pacientes con infección crónica y la alta mutabilidad espontánea del VHC (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7). Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9). El tratamiento del VHC se complica aún más por el hecho de que el VHC es genéticamente diverso y se expresa como varios genotipos diferentes y numerosos subtipos. P. ej., el VHC se clasifica actualmente en seis genotipos principales (designados 1-6), muchos subtipos (denominados a, b, c, etc.) y aproximadamente 100 cepas diferentes (numeradas 1, 2, 3, etc.).

25 **[0005]** El VHC se distribuye en todo el mundo con los genotipos 1, 2 y 3 que predominan en los Estados Unidos, Europa, Australia y Asia Oriental (Japón, Taiwán, Tailandia y China). El genotipo 4 se encuentra principalmente en Medio Oriente, Egipto y África central, mientras que los genotipos 5 y 6 se encuentran principalmente en Sudáfrica y el sudeste asiático respectivamente (Simmonds, P. et al. J Virol. 84: 4597-4610, 2010).

30 **[0006]** Sigue existiendo la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por VHC. Los compuestos adecuados para el tratamiento de infecciones por VHC se describen en la publicación de EE.UU. 2014-0017198, titulada "Inhibitors of Hepatitis C Virus" presentada el 2 de julio de 2013, incluido el compuesto de fórmula I:



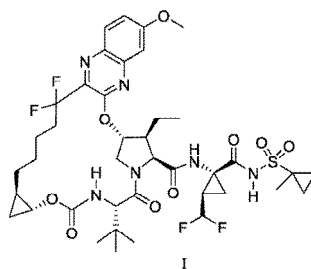
## RESUMEN

50 **[0007]** En el presente documento se presenta un proceso mejorado para fabricar un compuesto de fórmula I que proporciona varias ventajas sobre la síntesis conocida. Específicamente, la ruta que se describe en este documento utiliza una etapa de metátesis de cierre de anillo en una posición diferente a la descrita anteriormente. Esto conduce a varias ventajas sobre la síntesis descrita, tales como una mayor eficiencia y un mayor rendimiento global. Además, las rutas II y III ofrecen nuevas rutas sintéticas para el compuesto de fórmula I.

55 **[0008]** La presente divulgación proporciona en una realización un proceso para fabricar un compuesto de fórmula I, denominado (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-terc-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida:

65

5

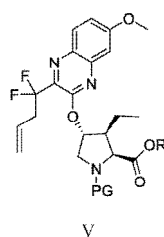


10

o una sal del mismo.

15 **[0009]** En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula V:

20



25

o una sal del mismo;

30 que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula IV:

35



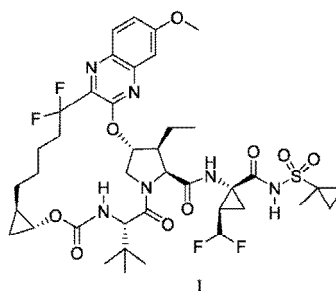
40

en condiciones de O-arilación para proporcionar el compuesto de fórmula V o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

45 **[0010]** En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, denominado (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-terc-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida:

50

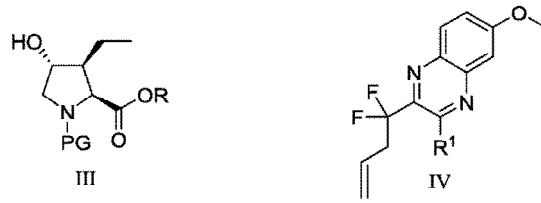
55



60

o una sal del mismo, que comprende:

65 a) poner en contacto un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula IV:



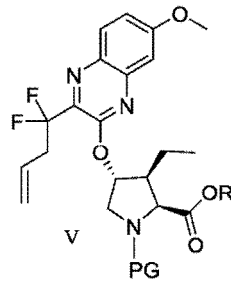
10

en condiciones de O-arilación para proporcionar un compuesto de fórmula V:

15

20

25



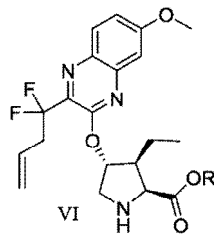
30

o una sal del mismo;

b) someter el compuesto de fórmula V o una sal del mismo a condiciones de desprotección de N para proporcionar un compuesto de fórmula VI:

35

40

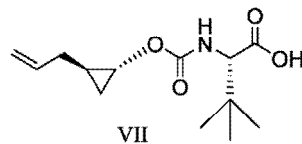


45

o una sal del mismo;

c) poner en contacto el compuesto de fórmula VI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula VII:

50



55

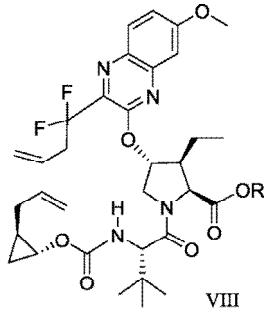
o una sal del mismo,

en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar un compuesto de fórmula VIII:

60

65

5



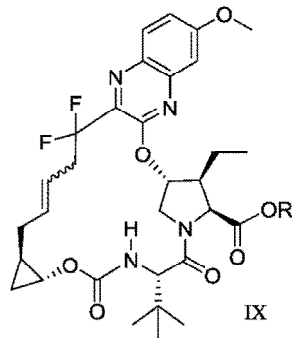
10

15 o una sal del mismo;

d) realizar una metátesis de cierre de anillo del compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula IX:

20

25



30

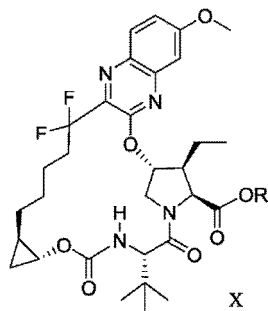
35

o una sal del mismo;

e) hidrogenar el compuesto de fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula X:

40

45



50

55

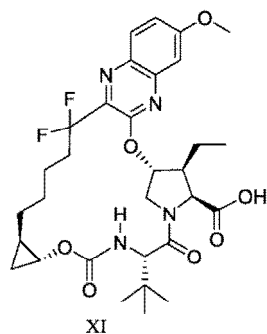
o una sal del mismo;

f) hidrolizar el compuesto de fórmula X o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

60

65

5



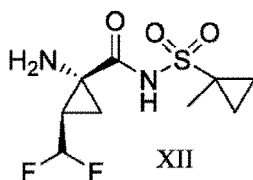
10

15

o una sal del mismo;

g) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

20

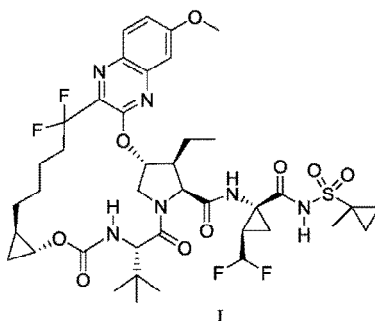


25

o una sal del mismo;

en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

35



40

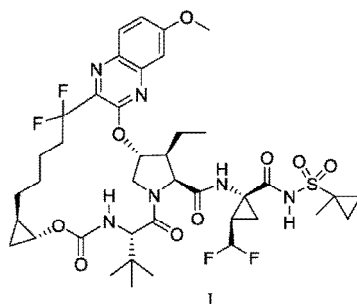
45

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

50

**[0011]** En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, denominado (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-terc-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida:

55



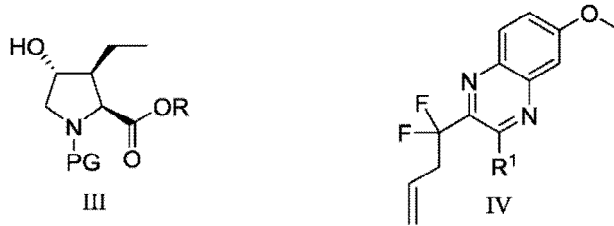
60

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula IV:

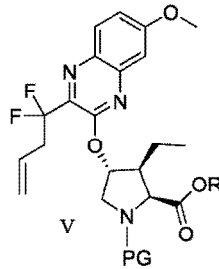
5



10

en condiciones de O-arilación para proporcionar un compuesto de fórmula V:

15



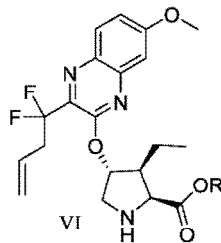
20

25

o una sal del mismo;

b) someter el compuesto de fórmula V o una sal del mismo a condiciones de desprotección de N para proporcionar un compuesto de fórmula VI:

30



35

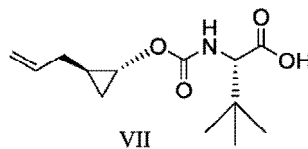
40

o una sal del mismo;

45

c) poner en contacto el compuesto de fórmula VI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula VII:

50



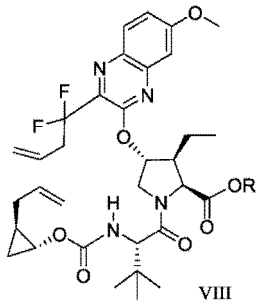
55

o una sal del mismo,  
en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar un compuesto de fórmula VIII:

60

65

5



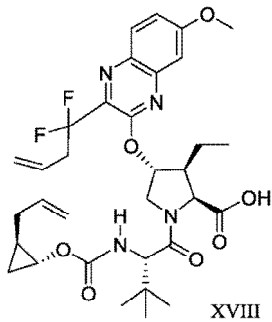
10

15

o una sal del mismo;

d) hidrolizar el compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XVIII:

20



25

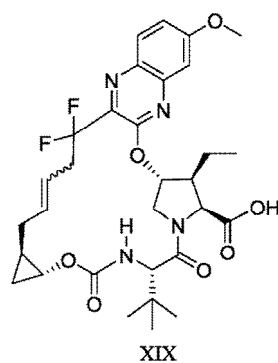
30

35

o una sal del mismo;

e) realizar una metátesis de cierre del anillo del compuesto de fórmula XVIII o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula XIX:

40



45

50

55

o una sal del mismo;

f) hidrogenar el compuesto de fórmula XIX en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

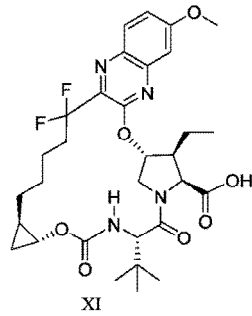
60

65



5

10



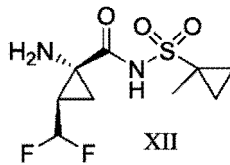
15

o una sal del mismo;

g) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

20

25

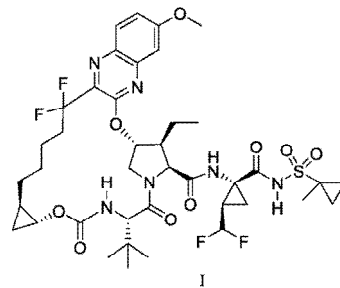


30

o una sal del mismo; en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

35

40



o una de sus sales, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

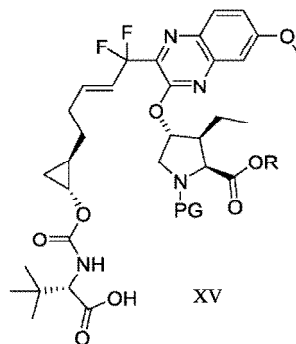
45

**[0012]** En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XV:

50

55

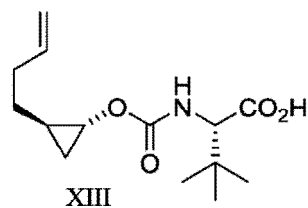
60



65

o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula XIII:

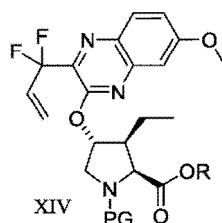
5



10

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula XIV:

15



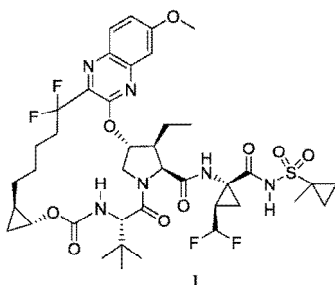
20

o una sal del mismo,

25 en condiciones de metátesis cruzadas para proporcionar el compuesto de fórmula XV o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

30 **[0013]** En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, denominado (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-terc-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida:

35



40

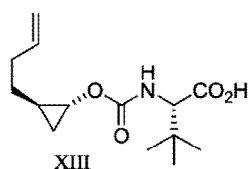
45

o una sal del mismo, que comprende:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula XIII:

50

55

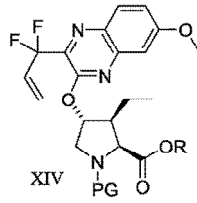


60

o una sal del mismo,  
con un compuesto de fórmula XIV:

65

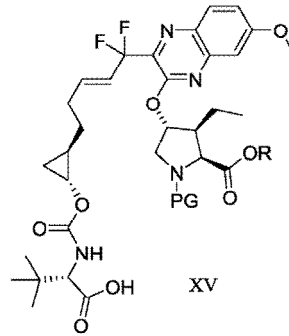
5



10

o una sal del mismo,  
en condiciones de metátesis cruzadas para proporcionar un compuesto de fórmula XV:

15



20

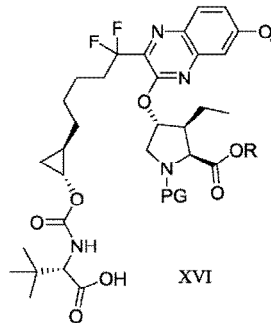
25

o una sal del mismo,

30

b) hidrogenar el compuesto de fórmula XV o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula XVI:

35



40

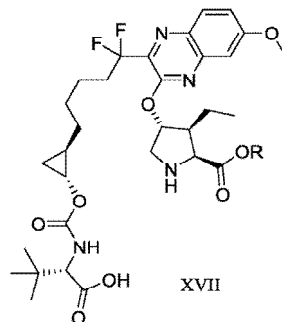
45

o una sal del mismo;

50

c) someter el compuesto de fórmula XVI o una sal del mismo a condiciones de desprotección de N para proporcionar un compuesto de fórmula XVII:

55



60

65

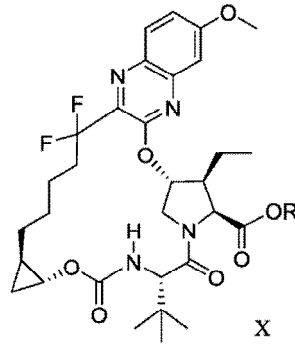
o una sal del mismo;

d) poner en contacto el compuesto de fórmula XVII con un agente de acoplamiento de amida en condiciones de lactamización para dar un compuesto de fórmula X:

5

10

15



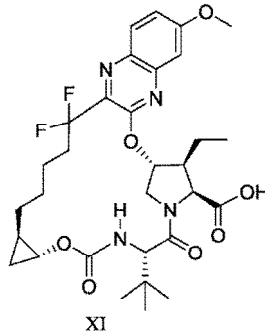
o una sal del mismo;

20

e) hidrolizar el compuesto de fórmula X o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

25

30



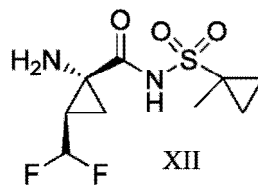
35

o una sal del mismo; y

f) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

40

45

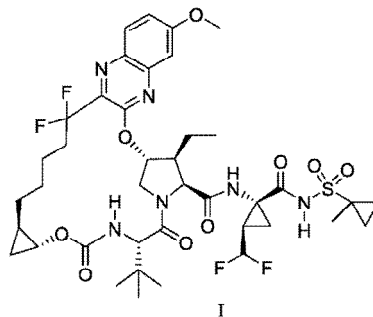


o una sal del mismo en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

50

55

60



65

o una de sus sales, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

**[0014]** Se describen a continuación realizaciones más específicas.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### 5 Definiciones

**[0015]** Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases generalmente tienen el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indica lo contrario.

**[0016]** El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. P. ej., alquilo (C1-C8) pretende incluir, pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. En realizaciones particulares, un grupo alquilo tiene 1-20 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede estar no sustituido o opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en este documento en todo el documento.

**[0017]** El término "alquilo sustituido" se refiere a:

1) un grupo alquilo como se define anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxi, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterociclilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o

2) un grupo alquilo como se definió anteriormente que está interrumpido por 1-10 átomos (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) independientemente elegido de oxígeno, azufre y NR<sub>a</sub>, donde R<sub>a</sub> se elige de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2, o

3) un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se definió anteriormente y también está interrumpido por 1-10 átomos (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se define a continuación.

**[0018]** Como se usa en este documento, el término "interrumpido por" significa que un átomo de carbono de un grupo (p. ej., un grupo alquilo) se reemplaza por un heteroátomo.

**[0019]** El término "alqueno" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (p. ej., 1-10 átomos de carbono o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono). Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), los isómeros de propileno (p. ej., -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), y similares.

**[0020]** El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alqueno, donde arilo y alqueno se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alqueno opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo están ejemplificados por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, y similares.

**[0021]** El término "aralquilo" se refiere al grupo -O-aralquilo. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alqueno opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo se ejemplifican por benciloxi, feniletilo y similares.

**[0022]** El término "alqueno" se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces dobles carbono-carbono, p. ej., 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno incluyen etenilo (o vinilo, es decir, -CH=CH<sub>2</sub>), 1-propileno (o alilo, es decir, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropileno (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), y similares.

**[0023]** El término "alqueno inferior" se refiere a alqueno como se define anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos

de carbono.

**[0024]** El término "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo como se define anteriormente que tiene 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

**[0025]** El término "alquinilo" se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, en algunas realizaciones, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces triples carbono-carbono, p. ej., 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen etinilo ( $-C \equiv CH$ ), propargilo (o propinilo, es decir,  $-C \equiv CCH_3$ ), y similares.

**[0026]** El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se definió anteriormente que tiene 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

**[0027]** El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

**[0028]** El término "alcoxi" se refiere al grupo -OR, donde R es alquilo o -YZ, en el que Y es alquileo y Z es alquenilo o alquinilo, donde alquilo, alquenilo y alquinilo son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi son alquilo-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, *tert*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi., 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

**[0029]** El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares o estructuras de múltiples anillos tales como adamantanilo y biciclo[2.2.1]heptanilo o grupos alquilo cíclicos a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indanilo, y similares, siempre que el punto de unión sea a través del grupo alquilo cíclico.

**[0030]** El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados y que tienen al menos un doble enlace y en algunas realizaciones, de 1 a 2 dobles enlaces.

**[0031]** Los términos "cicloalquilo sustituido" y "cicloalquenilo sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, tiacarbonato, alcoxycarbonilo, azido, halógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialcilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alciltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterociclilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. El término "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo tiene un grupo oxo unido al mismo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)*n*R<sup>a</sup>, en los que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y *n* es 0, 1 o 2.

**[0032]** El término "cicloalcoxi" se refiere al grupo -O-cicloalquilo

**[0033]** El término "cicloalqueniloxi" se refiere al grupo -O-cicloalquenilo.

**[0034]** El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos (p. ej., bifenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (p. ej., naftilo, fluorenilo y antrilo). En algunas realizaciones, los arilos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo y similares.

**[0035]** A menos que esté limitado por la definición del sustituyente arilo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterociclilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)*n*R<sup>a</sup>, en los que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y *n* es 0, 1 o 2.

**[0036]** El término "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo en el que el grupo arilo es como se definió anteriormente, e

incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se definió anteriormente.

**[0037]** El término "arilitio" se refiere al grupo RS-, donde R es como se define para arilo. El término "arileno" en el presente documento se refiere a un dirradical de "arilo" como se definió anteriormente que es divalente en virtud de la eliminación formal de un átomo de hidrógeno del arilo.

**[0038]** El término "heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado monoradical que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados, que tienen de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos (en algunas realizaciones de 1 a 4 heteroátomos), seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno dentro del anillo. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" está unido al resto de la molécula a través de uno de los heteroátomos dentro del anillo.

**[0039]** A menos que esté limitado por la definición del sustituyente heterocíclico, tales grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxilo, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, p. ej., aducto, ciático, halógeno, hidroxilo, ciocarbonilo, caracol, adiestrador, p. ej., p. ej., por ejemplo: tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, SO-alquil, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclo, -SO-arilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterociclilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -S(O)nR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo y similares.

**[0040]** El término "heterociclooxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

**[0041]** El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende anillos simples o múltiples que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico a los términos "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". El término "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Los ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina. El término "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático subyacente que ha tenido uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático subyacente saturado. Los ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, y similares.

**[0042]** A menos que esté limitado por la definición del sustituyente heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialcilo, arilitio, heteroarilitio, heterociclitio, tiol, alciltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, SO-alcilo, -SO-cicloalcoxi, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterociclilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -S(O)nR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (p. ej., piridilo o furilo) o anillos condensados múltiples (p. ej., indolizínico, benzotiazol o benzotienilo). Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares, así como los compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

**[0043]** El término "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo.

**[0044]** El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

**[0045]** El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo siempre que ambos grupos R no sean hidrógeno o un grupo -YZ, en el que Y es alquilenilo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo o alquinilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y -S(O)nR<sup>a</sup>, en los que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

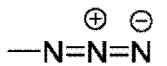
[0046] El término "alquilamina" se refiere a R-NH<sub>2</sub> en la que R es alquilo opcionalmente sustituido.

[0047] El término "dialquilamina" se refiere a R-NHR en el que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

[0048] El término "trialquilamina" se refiere a NR<sub>3</sub> en el que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

[0049] El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

[0050] El término "azido" se refiere a un grupo



[0051] El término "ceto" u "oxo" se refiere a un grupo =O.

[0052] El término "carboxi" se refiere a un grupo -C(O)-OH.

[0053] El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo -C(O)OR, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano o, -S(O)nR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

[0054] El término "acilo" denota un grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0055] El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo o -C(O)O-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento, y pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con alquilo, alqueno alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -S(O)nR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

[0056] El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o donde ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (p. ej., morfolino). A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -S(O)nR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

[0057] El término "aciloxi" se refiere a los grupos -OC(O)-alquilo, -OC(O)-cicloalquilo, -OC(O)-arilo, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -S(O)nR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

[0058] El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R donde R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF<sub>3</sub>, amino, amino sustituido, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -S(O)nR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

[0059] El término "alcoxicarbonilamino" se refiere a un grupo -N(R<sub>c</sub>)C(O)OR en el que R es alquilo opcionalmente sustituido y R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

[0060] El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR<sup>d</sup>C(O)NRR, en donde R<sup>d</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido y cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, artilitio, heteroarilitio, heterociclitio, tiol, alquilitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterociclilo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.



- [0061] El término "tiol" se refiere al grupo -SH.
- [0062] El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo =S.
- 5 [0063] El término "alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo.
- [0064] El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.
- [0065] El término "heterociciltio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.
- 10 [0066] El término "ariltio" se refiere al grupo -S-arilo.
- [0067] El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se definió anteriormente, incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se definen anteriormente.
- 15 [0068] El término "sulfóxido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.
- 20 [0069] El término "sulfona" se refiere a un grupo -S(O)<sub>2</sub>R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere a un grupo -S(O)<sub>2</sub>R, en el que R es alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.
- 25 [0070] El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>NRR, en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que esté limitado por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, SO-alquilo, -SO-cicloalquilo, -SO-heterociclilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-heterociclo, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.
- 30 [0071] El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.
- 35 [0072] El término "alcóxiamino" se refiere al grupo -NHOR en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.
- [0073] El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.
- 40 [0074] El término "triflato" se refiere al grupo de sulfonato de trifluorometano (-OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>).
- [0075] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia posteriormente descrita puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento o circunstancia ocurre e instancias en las que no ocurre.
- 45 [0076] Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorádico está unido a un solo átomo del grupo sustituido (p. ej., formando una rama), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente diradical unido a dos átomos del grupo sustituido, formando así un anillo fusionado en el grupo sustituido.
- 50 [0077] Cuando un grupo dado (resto) se describe aquí como adjunto a un segundo grupo y el sitio de adjunto no es explícito, el grupo dado puede adjuntarse en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. P. ej., un "fenilo sustituido con alquilo", donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede reemplazarse con un sustituyente.
- 55 [0078] Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros llegaron definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales para ellos mismos (p. ej., arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a ser incluidos en el presente documento. Tampoco se incluyen números infinitos de sustituyentes, ya sea que los sustituyentes sean iguales o diferentes. En tales casos, el número máximo de tales sustituyentes es tres. Cada una de las definiciones anteriores está así limitada por una limitación de que, p. ej., los grupos arilo sustituidos están limitados a arilo sustituido con arilo sustituido (arilo sustituido).
- 60 [0079] Adicionalmente, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diastereoisómeros individuales. El número de
- 65

estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay  $2^n$  estereoisómeros posibles donde  $n$  es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis o mediante resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluidos los enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la presente descripción, todos los cuales están diseñados para ser representados por las estructuras de esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario.

5  
10 **[0080]** Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

**[0081]** Los "estereoisómeros" son isómeros que contienen átomos estereogénicos que contienen la misma conectividad, pero que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. El término "estereoisómeros" tal como se usa en el presente documento incluye tanto enantiómeros como "diastereómeros".

15  
20 **[0082]** Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí y no contienen un plano de simetría. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

**[0083]** Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos estereogénicos y pueden contener un plano de simetría, pero que no son imágenes especulares entre sí en ausencia de un plano de simetría.

25  
30 **[0084]** La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan (+) o (-) según la dirección (dextro o laevorotaria) que gire el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio.

**[0085]** Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada controla. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, p. ej., líneas en negrita, enclavadas o discontinuas, la estructura o porción de la estructura se debe interpretar por abarcar a todos los estereoespecíficos de la misma.

35  
40 **[0086]** El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, o cualquier otra Fórmula como se describe en el presente documento, y un disolvente. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" incluye un hidrato (es decir, un solvato cuando el solvente es agua).

**[0087]** El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, o cualquier Fórmula descrita en el presente documento, y agua.

45  
50 **[0088]** El término "co-cristal" se refiere a un material cristalino formado combinando un compuesto de Fórmula I, o cualquier Fórmula descrita en el presente documento y uno o más formadores de co-cristal (es decir, una molécula, un ion o un átomo). En ciertos casos, los co-cristales pueden tener propiedades mejoradas en comparación con la forma original (es decir, la molécula libre, el ion zwitter, etc.) o una sal del compuesto original. Las propiedades mejoradas pueden ser solubilidad incrementada, disolución aumentada, biodisponibilidad incrementada, respuesta a la dosis incrementada, higroscopicidad disminuida, una forma cristalina de un compuesto normalmente amorfo, una forma cristalina de un compuesto difícil de sal o insalvable, diversidad de formas disminuida, morfología más deseada, y similares. Los expertos en la técnica conocen los métodos para hacer y caracterizar los co-cristales.

**[0089]** Los términos "co-formador" o "formador de co-cristal" se refieren a la asociación no iónica de un compuesto de Fórmula I, o cualquier Fórmula descrita en el presente documento con una o más moléculas, iones o átomos. Los co-formadores ejemplares son bases y/o ácidos inorgánicos u orgánicos.

55  
60  
65 **[0090]** También se pretende que cualquier fórmula o estructura dada en este documento, incluida la Fórmula I, o cualquier Fórmula descrita en este documento, represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación,  $^2\text{H}$  (deuterio, D),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{125}\text{I}$ . Diversos compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación, p. ej., aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de reacción cinética, técnicas de detección o imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de tejidos o sustratos en tejidos o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

**[0091]** La descripción también incluyó compuestos de Fórmula I, o cualquier Fórmula descrita en el presente documento, en la cual de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en donde n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administran a un mamífero. Ver, p. ej., Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, p. ej., empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

**[0092]** Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética), relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, p. ej., un aumento de los requisitos de vida media in vivo o de dosificación reducida. Un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no etiquetado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, p. ej., un aumento de la vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I, o cualquier Fórmula descrita en el presente documento.

**[0093]** La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) se pretende que represente al deuterio.

**[0094]** En muchos casos, los compuestos de esta descripción son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

**[0095]** Las sales de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser sales de adición de base o sales de adición de ácido dependiendo de la reactividad de los grupos funcionales presentes en el compuesto específico. Las sales de adición de base se pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquil aminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas di(alquenil) sustituidas, aminas tri(alquenil) sustituidas, cicloalquilaminas, aminas di(cicloalquilo), aminas tri(cicloalquilo), cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, dicicloalquenilaminas, tricicloalquenilaminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y triaminas mixtas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También se incluyen aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Las aminas son de estructura general  $\text{N}(\text{R}^{30}) (\text{R}^{31}) (\text{R}^{32})$ , en donde las aminas mono-sustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes en nitrógeno ( $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$  y  $\text{R}^{32}$ ) como hidrógeno, las aminas di-sustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes en nitrógeno ( $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$  y  $\text{R}^{32}$ ) como hidrógeno, mientras que las aminas tri-sustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes en el nitrógeno ( $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$  y  $\text{R}^{32}$ ) como hidrógeno.  $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$  y  $\text{R}^{32}$  se seleccionan de una variedad de sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocíclico y similares. Las aminas mencionadas anteriormente se refieren a los compuestos en los que uno, dos o tres sustituyentes en el nitrógeno se enumeran en el nombre. P. ej., el término "cicloalquenilamina" se refiere a cicloalquenilo- $\text{NH}_2$ , en donde "cicloalquenilo" es como se define aquí. El término "diheteroarilamina" se refiere a  $\text{NH}(\text{heteroarilo})_2$ , en donde "heteroarilo" es como se define en el presente documento y así sucesivamente.

**[0096]** Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

**[0097]** Las sales de adición de ácido pueden derivarse de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de

ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares.

**[0098]** Cualquiera de las sales descritas en el presente documento puede ser opcionalmente farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Ver: P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds.) *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH; 2ª edición revisada (16 de mayo de 2011). Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas.

**[0099]** Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden ser sales preparadas a partir de bases inorgánicas y orgánicas y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser sales preparadas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos.

**[0100]** El término "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como una especie estable que lleva consigo los electrones de enlace. Los ejemplos no limitantes de un grupo saliente incluyen, halo, metanosulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, (4-bromo-benceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-acetileno)benceno)sulfonilo, (4-isopropilo-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropilo-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetilobenceno)sulfonilo, (4-*tert*-butilbenceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, (4-metoxi-benceno)sulfonilo, y similares.

**[0101]** El término "condiciones de reacción de O-arilación" se refiere a las condiciones de reacción bajo las cuales se instala un resto -O-R' sobre un sustrato aromático adecuado. Las "condiciones de reacción de O-arilación" como se describen en el presente documento típicamente comprenden una base. Los ejemplos no limitantes de la base incluyen carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), *tert*-butóxido de potasio (KOtBu), litio-*tert*-butóxido (LiOtBu), magnesio-*tert*-butóxido (Mg(OtBu)<sub>2</sub>), *tert*-butóxido de sodio (NaOtBu), hidruro de sodio (NaH), hexametildisilazida de potasio (KHMDs), fosfato de potasio (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH), así como bases orgánicas tales como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y similares.

**[0102]** El término "grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su totalidad. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una de las funciones de un grupo protector es servir como intermediario en la síntesis de la sustancia farmacológica parental. Los grupos de protección química y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Consulte: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos de protección a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de reacciones químicas deseadas, p. ej., hacer y romper enlaces químicos de forma ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofilia (hidrofobia) y otras propiedades que pueden medirse con herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores para una amina incluyen *t*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), y similares.

**[0103]** El término "condiciones de desprotección de N" se refiere a las condiciones de reacción en las que se elimina un grupo protector de una amina. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores para una amina incluyen *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), y similares. Las condiciones de desprotección de N para Boc incluyen el uso de un ácido tal como HCl, ácido metanosulfónico, ácido para-toluensulfónico y similares. Las condiciones de desprotección de N para Cbz incluyen hidrogenación usando hidrógeno y un catalizador tal como Pd y similares. Las condiciones de desprotección de N para Fmoc incluyen el uso de una base como el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piperidina y similares.

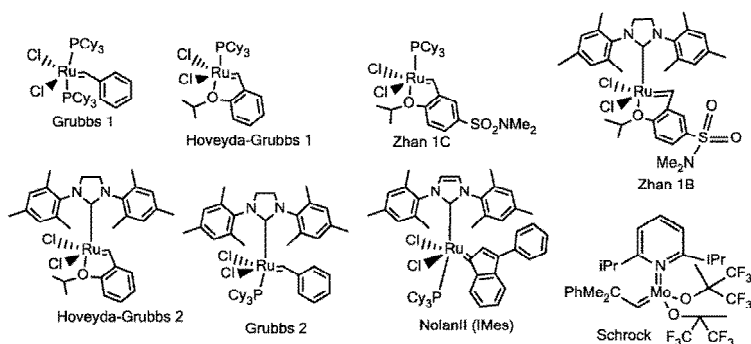
**[0104]** El término "condiciones de acoplamiento de amida" se refiere a las condiciones de reacción en las que una amina y un ácido carboxílico se juntan para formar una amida utilizando un reactivo de acoplamiento en presencia de una base. Los ejemplos no limitantes de reactivos de acoplamiento incluyen 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) con hidroxibenzotriazol monohidrato (HOBt), O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-*N,N,N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), 1-hidroxí-7-azabenzotriazol y similares. Los ejemplos no limitantes de la base incluyen *N*-metilmorfolina, piridina, morfolina, imidazol y similares.

**[0105]** El término "metátesis de cierre de anillo" se refiere a las condiciones de reacción en las que dos alquenos de la misma molécula reaccionan en presencia de un catalizador que produce un cicloalcano y un alqueno volátil.

**[0106]** El término "reorganización de Curtius" se refiere a una reacción en la que un ácido carboxílico (R-COOH) se convierte en una amina (RNH<sub>2</sub>) al reaccionar primero con difenilfoisforil azida para proporcionar una acil azida (RCON<sub>3</sub>), que luego se reorganiza para formar un isocianato (RNCO), que en hidrólisis en presencia de un alcohol, p. ej., terc-butanol, proporciona una amina protegida contra boc (R-NHBoc).

**[0107]** El término "condiciones de metátesis cruzadas" se refiere a las condiciones de reacción en las que dos alquenos en moléculas separadas reaccionan en presencia de un catalizador que produce un cicloalcano y un alqueno volátil.

**[0108]** Los ejemplos no limitantes del catalizador para "metátesis de cierre de anillo" y "condiciones de metátesis cruzadas" incluyen Zhan 1B, Grubbs a base de rutenio, Grubbs-Hoveyda, imidazol saturado e insaturado y catalizadores a base de fosfina, así como catalizadores a base de molibdeno y sus variantes. Para una lista representativa, no exhaustiva, vea a continuación, donde Cy es ciclohexilo, Me es metilo, Ph es fenilo e iPr es isopropilo.



**[0109]** Además, las abreviaturas como se usan en este documento tienen los significados respectivos como sigue:

ES 2 724 460 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

δ	Desplazamiento químico
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Ac	Acetato
Ac <sub>2</sub> O	Anhidrido acético
amu	Unidad de masa atómica
aq.	acuoso
atm	Atmósfera estándar
br	ancho
Boc	t-butiloxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
calc'd	calculado
Cbz	benciloxicarbonilo
CDI	1,1'-carbonilo-diimidazolo
CPME	Éter de ciclopentil metilo
d	doblete
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DIPEA	Diiopropiletil amina
DMAc or DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
dq	doblete de cuartetos
dt	doblete de tripletes
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
equiv o eq.	equivalentes
Et	etilo
EtOAc	etil acetato
EtOH	etanol
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonil
GCMS	espectrometría de masa de cromatografía de gas

ES 2 724 460 T3

(continúa)

	g	gramos
	h	hora(s)
5	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N,N'-
	HOBt	hidroxibenzotriazol monohidrato
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
10	HRMS	Espectrometría de masa de alta resolución
	Hz	hertz
	iPr	Isopropilo
	IPA	Isopropanol o 2-propanol
	IPAC or IPAc	Isopropil acetato
15	J	Constante de acoplamiento
	L	litro
	LCMS	espectroscopia de masa de cromatografía líquida
	M	Molar
20	m	multiplete
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeTF	2-metiltetrahidrofurano
25	MHz	megahertz
	MIBK	metilisobutil cetona
	mmol	milimol
	mL	mililitro
30	mol	mol
	MP	Punto de fusión
	MS	espectroscopia de masa
	MTBE	éter de metil terc-butilo
35	m/z	Masa a cargar
	N	Normal
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
40	NMM	N-metilmorfolina
	NMP	N-metil-2-pirrolidinona
	NMR	resonancia magnética nuclear
	ppm	partes por millón
45	psig	libras por pulgada cúbica
	rel.	relativo
	s	singlete
	T3P	Anhídrido propilfosfónico
50	t	triplete
	TBAB	bromuro de amonio tetra-n-butilo
	TBACl	cloruro de tetra-n-butilamonio
	TBAI	yoduro de tetra-n-butilamonio
	TBPB	bromuro de tetra-n-butilfosfonio
55	t-BuOAc	acetato de terc-butilo
	TCCA	ácido tricloroisocianúrico
	td	Triplete de dobletes
	tdd	Triplete de doblete de dobletes
60	tdt	Triplete de doblete de tripletes
	TF	tetrahidrofurano
	Ts	Tosilo
	tt	Triplete de tripletes
65	tBu o tBu	terc-butilo

(continúa)

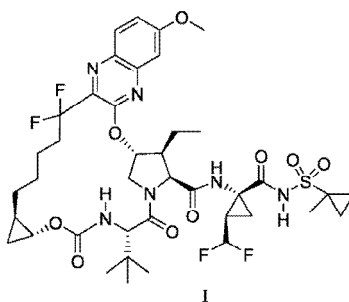
tBuOH	t-butanol
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
v/v	Volumen a volumen
vol	volumen
wt	peso
wt/wt	Peso a peso

**Procesos**

[0110] Como se describe en general anteriormente, la divulgación proporciona en algunas realizaciones procesos para fabricar un compuesto de fórmula I. En otra realización, la divulgación proporciona procesos para preparar intermedios para el compuesto de fórmula I. Los procesos también se pueden aplicar a la síntesis de un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del compuesto de fórmula I.

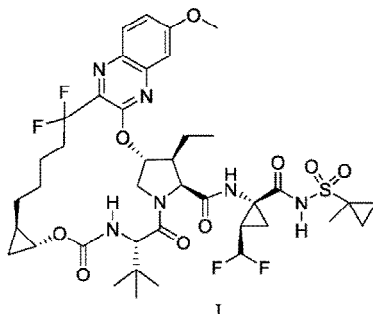
**Ruta I**

[0111] La presente divulgación proporciona en una realización un proceso para hacer un compuesto de fórmula I, denominado (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-*tert*-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida:



o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0112] En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, denominado (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-*tert*-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida:

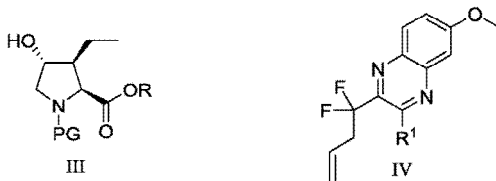


o una sal del mismo, que comprende:

- a) poner en contacto un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula IV:



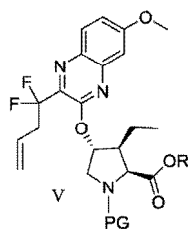
5



10

en condiciones de O-arilación para proporcionar un compuesto de fórmula V:

15



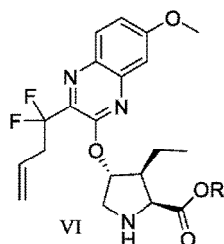
20

o una sal del mismo;

25

b) someter el compuesto de fórmula V o una sal del mismo a condiciones de desprotección de N para proporcionar un compuesto de fórmula VI:

30



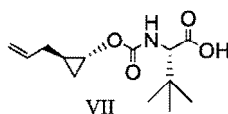
35

o una sal del mismo;

40

c) poner en contacto el compuesto de fórmula VI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula VII:

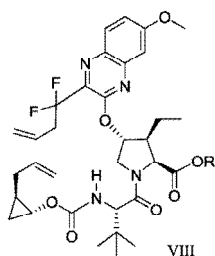
45



50

o una sal del mismo,  
en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar un compuesto de fórmula VIII:

55



60

o una sal del mismo;

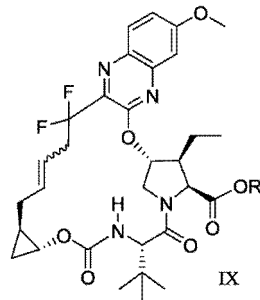
65

d) realizar una metátesis de cierre de anillo del compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo para proporcionar

un compuesto de fórmula IX:

5

10



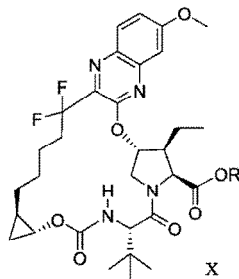
15

o una sal del mismo;

e) hidrogenar el compuesto de fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula X:

20

25



30

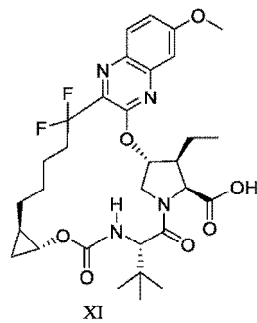
o una sal del mismo;

35

f) hidrolizar el compuesto de fórmula X o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

40

45



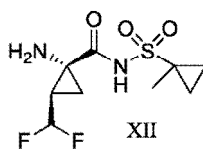
50

o una sal del mismo;

g) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

55

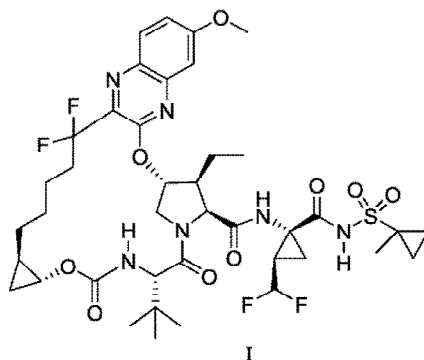
60



o una sal del mismo;

en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

65



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

**[0113]** Las condiciones de O-arilación de la etapa a) comprenden una base. Los ejemplos no limitantes de la base incluyen carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), *terc*-butóxido de potasio (KOtBu), carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), litio-*terc*-butóxido (LiOtBu), butóxido de *terc*-butilo (Mg(OtBu)<sub>2</sub>), *terc*-butóxido de sodio (NaOtBu), hidruro de sodio (NaH), hexametildisilizada de potasio (KHMDs), fosfato de potasio (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH) y bases orgánicas tales como DABCO, DBU, y similares. En una realización, la base es carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

**[0114]** Los ejemplos no limitantes de grupo saliente incluyen halo, metanosulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropilo-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetilobenceno)sulfonilo, (4-*tert*butilo-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, (4-metoxibenceno)sulfonilo.

**[0115]** Las condiciones de O-arilación de la etapa a) comprenden además un disolvente. Los ejemplos no limitantes del disolvente incluyen *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N*-metilo-2-pirrolidiona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo (MeCN), acetona; disolventes apróticos con pequeñas cantidades de agua añadida (H<sub>2</sub>O), éteres tales como tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano, tolueno (en presencia de catalizador de transferencia de fase), y similares. En una realización, el disolvente es *N,N*-dimetilacetamida (DMAc). En otra realización, las condiciones de O-arilación de la etapa a) comprenden una temperatura de aproximadamente 100 a 110°C.

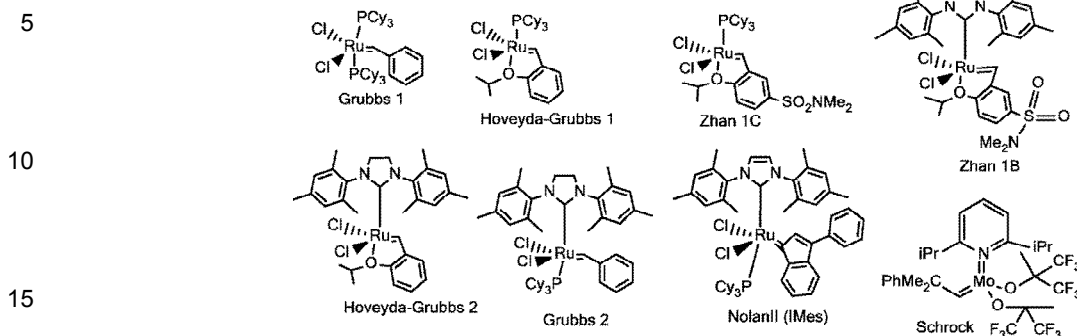
**[0116]** Se puede usar una variedad de grupos protectores, PG, en el compuesto de fórmula III. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores para aminas incluyen *t*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), y similares. En una realización, PG es Boc. Las condiciones de desprotección de N del paso b) se refieren a las condiciones en las que se elimina el grupo protector, P. En una realización, PG es Boc y las condiciones de desprotección de N comprenden un ácido tal como HCl, ácido metanosulfónico, ácidos toluensulfónicos y similares. En una realización, el ácido es ácido paratoluensulfónico.

**[0117]** Las condiciones de desprotección de N de la etapa b) comprenden además un disolvente. Los ejemplos no limitantes del disolvente incluyen metil tetrahidrofurano, MTBE, dioxina, acetato de isopropilo, una combinación de los mismos, y similares. En una realización, el disolvente es una mezcla de metil tetrahidrofurano y MTBE. En otra realización, las condiciones de desprotección de N de la etapa b) comprenden una temperatura de aproximadamente 50 a 55°C.

**[0118]** Las condiciones de acoplamiento de amida de la etapa c) comprenden un reactivo de acoplamiento en presencia de una base. Los ejemplos no limitantes de reactivos de acoplamiento incluyen 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) con hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) y similares. Los ejemplos no limitantes de la base incluyen *N*-metilmorfolina, piridina, morfolina, trietilo-amina, *N,N*-diisopropiletilamina, imidazol y similares. En una realización, las condiciones de acoplamiento de la etapa c) comprenden 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida e hidroxibenzotriazol usando *N*-metilmorfolina. Las condiciones de acoplamiento de amida de la etapa c) comprenden un disolvente. Los ejemplos no limitantes del disolvente incluyen dimetilacetamida, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y similares. En una realización, el disolvente es *N,N*-dimetilformamida. En otra realización, las condiciones de acoplamiento de amida de la etapa c) comprenden una temperatura de aproximadamente 0 a 20°C.

**[0119]** La metátesis de cierre de anillo de la etapa d) comprende un catalizador. Los ejemplos no limitantes del catalizador para la "metátesis de cierre del anillo" incluyen Zhan 1B, Grubbs a base de rutenio, Grubbs-Hoveyda, imidazol saturado e insaturado y catalizadores a base de fosfina, así como catalizadores a base de molibdeno y sus

variantes. Para una lista representativa, no exhaustiva, vea a continuación, donde Cy es ciclohexilo, Me es metilo, Ph es fenilo e iPr es isopropilo.



[0120] En una realización, la metátesis de cierre de anillo de la etapa d) comprende el catalizador Zhan 1B.

[0121] La metátesis de cierre de anillo de la etapa d) comprende además un disolvente. Los ejemplos no limitantes del disolvente incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, hexafluorobenceno, benceno, tolueno, THF, metilo-terc-butilo éter, ciclopentil metil éter, acetato de etilo, metanol, isopropanol, n-heptano, dimetilcarbonato, dimetilformamida, acetonitrilo y similares. En una realización, el disolvente es tolueno. En otra realización, la metátesis de cierre de anillo de la etapa d) comprende una temperatura de aproximadamente 40 a 110°C. En otra realización, la temperatura es de aproximadamente 105 a 110°C.

[0122] La metátesis de cierre de anillo de la etapa d) comprende opcionalmente un promotor. Los ejemplos no limitantes del promotor incluyen ácido acético, benzoquinonas, CuI, CsCl, Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>, irradiación de microondas, etileno y similares.

[0123] Las condiciones de hidrogenación de la etapa e) comprenden hidrógeno en presencia de un catalizador. Los ejemplos no limitantes del catalizador incluyen platino, paladio, rutenio, níquel y otros metales sobre carbono, alúmina, sílice y otros soportes heterogéneos; nanopartículas metálicas; pares de Lewis frustrados, tales como hidrógeno [4-bis(2,4,6-trimetilfenil)fosfino]-2,3,5,6-tetrafluorofenil] hidrobis(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)borato; catalizadores metálicos homogéneos tales como clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) o (1,5-ciclooctadieno)(piridina)(triciclohexilfosfina)-iridio(I) hexafluorofosfato, y similares. En una realización, el catalizador es platino sobre carbono.

[0124] Las condiciones de hidrogenación de la etapa e) comprenden además un disolvente. Los ejemplos no limitantes del disolvente incluyen agua, disolventes próticos tales como metanol, etanol o ácido acético; disolventes apróticos tales como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano o acetona; combinaciones de los mismos, y similares. En una realización, el disolvente es acetato de isopropilo. En otra realización, las condiciones de hidrogenación de la etapa e) comprenden una temperatura de aproximadamente 20 a 150°C. En otra realización, la temperatura es de aproximadamente 20 a 25°C.

[0125] Las condiciones de hidrogenación de la etapa e) comprenden gas de hidrógeno o formatos tales como formiato de amonio o ácido fórmico como fuente de hidrógeno.

[0126] Las condiciones de hidrólisis de la etapa f) comprenden hidrólisis ácida o hidrólisis básica. Los ejemplos no limitantes de ácidos para la hidrólisis ácida incluyen ácidos próticos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o ácidos con soporte sólido; ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro, sales metálicas, complejos metálicos o donantes de enlaces de hidrógeno, y similares. Los ejemplos no limitantes de bases para la hidrólisis básica incluyen carbonatos tales como carbonatos de litio, sodio y cesio, hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de potasio o alcóxidos de tetraalquilamonio; hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxidos de estaño o hidróxidos de tetraalquilamonio; bases de aminas, tales como 1,8-diazabicycloundec-7-eno, y similares. En una realización, la hidrólisis de la etapa f) comprende una base. En otra realización, la base es hidróxido de litio.

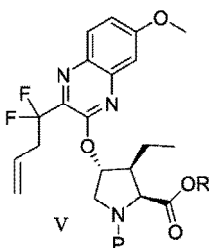
[0127] Las condiciones de hidrólisis de la etapa f) comprenden además un disolvente. Los ejemplos no limitantes del solvente incluyen solventes próticos polares, incluyendo agua, alcoholes como metanol, etanol, IPA, *tert*-butanol, acoholes de neopentilo, glicoles y combinaciones de estos con agua; disolventes polares apróticos, que incluyen dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y combinaciones de estos con agua; líquidos iónicos, tales como hexafluorofosfato de 3-metilimidazolio, y similares. En una realización, el disolvente es una mezcla de isopropanol y agua.

[0128] Las condiciones de acoplamiento de amida de la etapa g) comprenden un reactivo de acoplamiento en presencia de una base y son similares a las descritas para la etapa c). En una realización, el agente de acoplamiento es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU). En otra realización, la base es *N,N*-diisopropiletilamina. En otra realización, el disolvente es DMF.

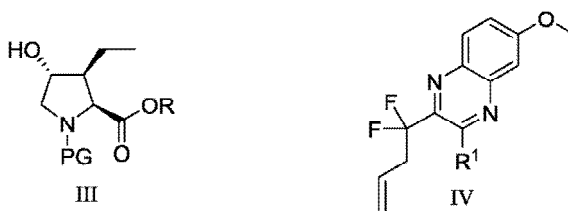
[0129] En una realización, R es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es terc-butilo.

[0130] En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en halo, metanosulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)sulfonilo, (4-isopropilo-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropilo-benceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetilbenceno)sulfonilo, (4-terc-butilo-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, (4-metoxibenceno)sulfonilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es cloro.

[0131] En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula V:

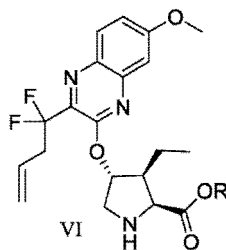


o un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o una sal de los mismos; que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula IV:



en condiciones de O-arilación para proporcionar el compuesto de fórmula V o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

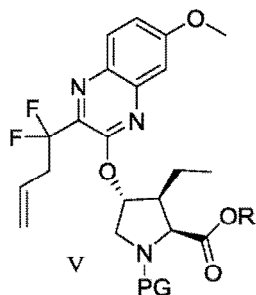
[0132] En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula VI:



o una sal del mismo; que comprende someter un compuesto de fórmula V:

5

10



15

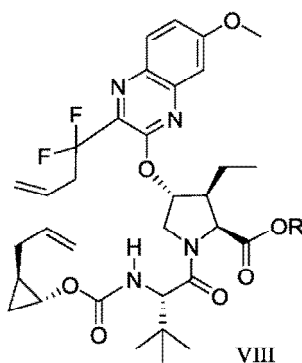
o una sal del mismo a condiciones de desprotección en N para proporcionar el compuesto de fórmula VI o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

20

**[0133]** En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula VIII:

25

30

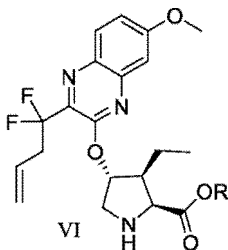


35

o una sal del mismo;  
que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula VI:

40

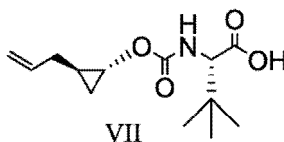
45



50

o una sal del mismo;  
con un compuesto de fórmula VII:

55



60

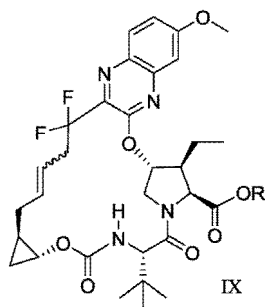
o una sal del mismo,  
en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>.

65

**[0134]** En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IX:

5

10



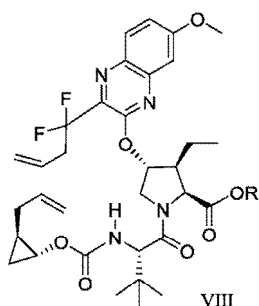
15

o una sal del mismo;  
que comprende realizar una metátesis de cierre de anillo de un compuesto de fórmula VIII:

20

25

30



35

o una sal del mismo;  
para proporcionar el compuesto de fórmula IX o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>.

Ruta II

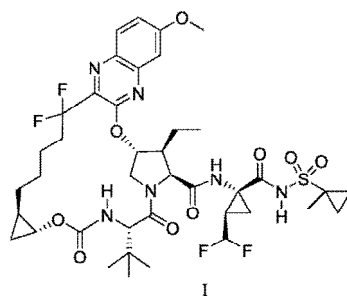
40

**[0135]** En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, denominado (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-*tert*-butilo-*N*-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacilononadecino[11,12-*b*]quinoxalina-8-carboxamida:

45

50

55

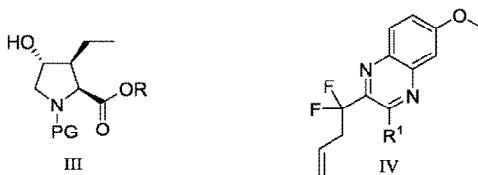


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

60

a) poner en contacto un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula IV:

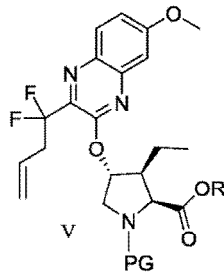
65



en condiciones de O-arilación para proporcionar un compuesto de fórmula V:

5

10



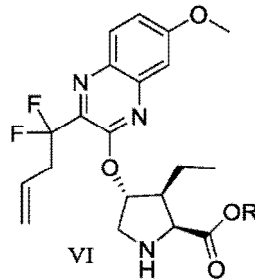
15

o una sal del mismo;

b) someter el compuesto de fórmula V o una sal del mismo a condiciones de desprotección de N para proporcionar un compuesto de fórmula VI:

20

25



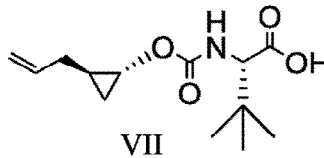
30

o una sal del mismo;

c) poner en contacto el compuesto de fórmula VI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula VII:

35

40

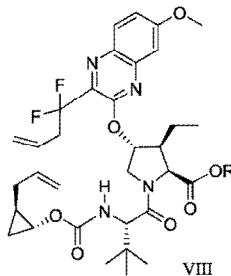


45

o una sal del mismo,  
en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar un compuesto de fórmula VIII:

50

55



60

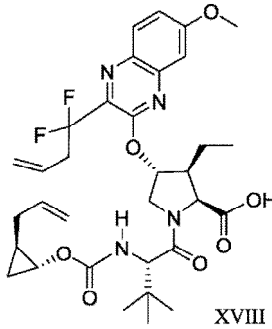
o una sal del mismo;

d) hidrolizar el compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XVIII:

65



5

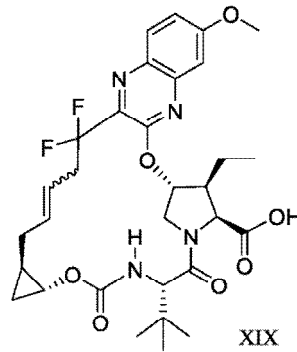


10

15 o una sal del mismo;

e) realizar una metátesis de cierre del anillo del compuesto de fórmula XVIII o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula XIX:

20



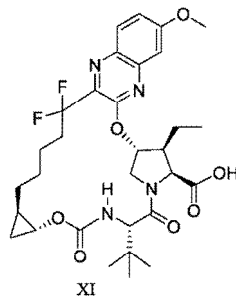
25

30

35 o una sal del mismo;

f) hidrogenar el compuesto de fórmula XIX en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

40



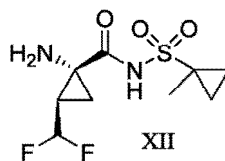
45

50

55 o una sal del mismo;

g) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

60

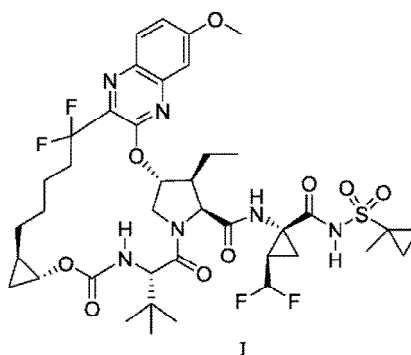


65 o una sal del mismo;

en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

5

10



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

20

**[0136]** En la ruta II, hay una variación en el orden de montaje en que el compuesto de fórmula VIII primero se hidroliza para proporcionar el compuesto de fórmula XVIII que luego se somete a metátesis de cierre del anillo para dar el compuesto de fórmula XIX que es hidrogenado para dar el compuesto de fórmula XI.

25

**[0137]** En una realización, R es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es terc-butilo.

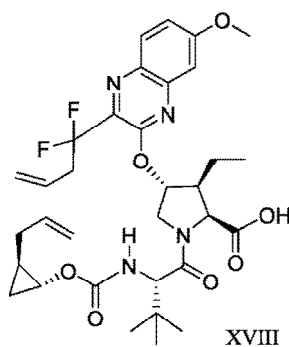
30

**[0138]** En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en halo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromo-benceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitrobenceno)sulfonilo, (4-isopropilo-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropilo-benceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetilo-benceno)sulfonilo, (4-terc-butilo-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, (4-metoxi-benceno)sulfonilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es halo. En otra realización, R<sup>1</sup> es cloro.

35

40

45

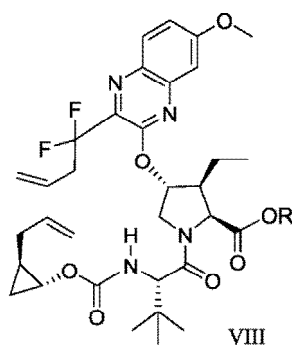


50

o una sal del mismo; que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula VIII:

55

60



65

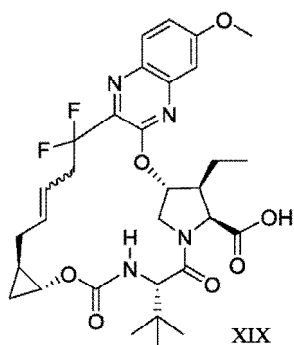
o una sal del mismo para proporcionar el compuesto de fórmula XVIII o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>.

[0140] En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XIX:

5

10

15



o una sal del mismo;

20 que comprende realizar una metátesis de cierre de anillo del compuesto de fórmula XVIII o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar el compuesto de fórmula XIX.

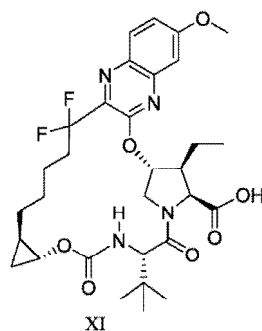
[0141] En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XI:

25

30

35

40



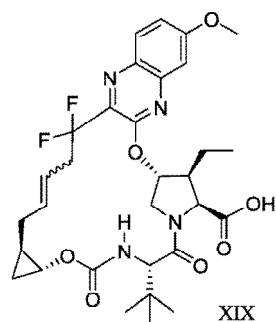
o una sal del mismo,

que comprende hidrogenar un compuesto de fórmula XIX:

45

50

55



o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo.

60

Ruta III

[0142] En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, denominado (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-*tert*-butilo-*N*-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[[[(1-metilciclopropil)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-

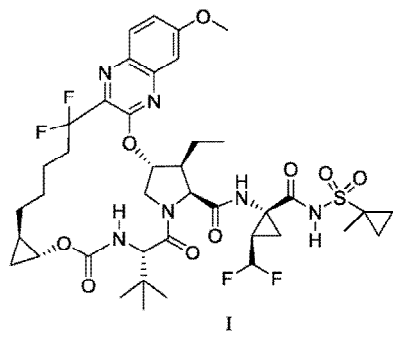
65

metanociclopropano[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono[nadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida:

5

10

15

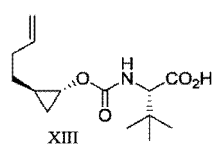


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

20

a) poner en contacto un compuesto de fórmula XIII:

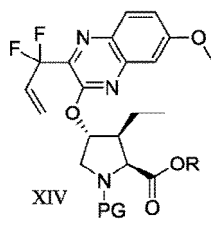
25



o una sal del mismo,  
con un compuesto de fórmula XIV:

30

35

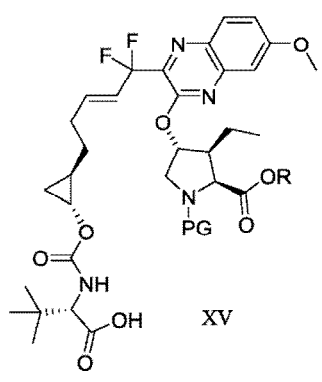


o una sal del mismo,  
en condiciones de metátesis cruzadas para proporcionar un compuesto de fórmula XV:

45

50

55



o una sal del mismo,

60

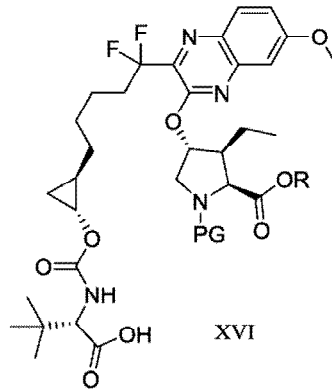
b) hidrogenar el compuesto de fórmula XV o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula XVI:

65

5

10

15



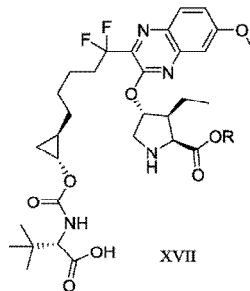
o una sal del mismo;

20

c) someter el compuesto de fórmula XVI o una sal del mismo a condiciones de desprotección de N para proporcionar un compuesto de fórmula XVII:

25

30



35

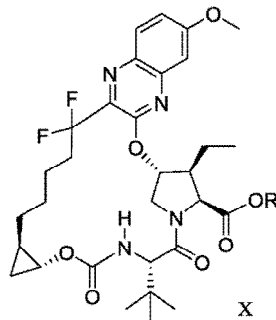
o una sal del mismo;

d) poner en contacto el compuesto de fórmula XVII con un agente de acoplamiento de amida en condiciones de lactamización para dar un compuesto de fórmula X:

40

45

50



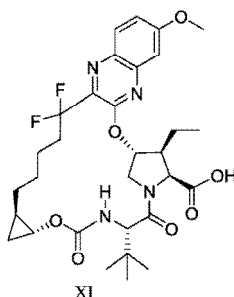
o una sal del mismo;

55

e) hidrolizar el compuesto de fórmula X o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

60

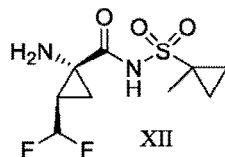
65



o una sal del mismo; y

f) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

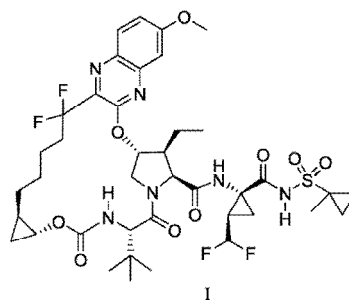
5



10

o una sal del mismo en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

15



20

25

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

30

**[0143]** Las condiciones de metátesis cruzadas comprenden un catalizador y un disolvente. En una realización, el catalizador es Zhan B. En otra realización, el disolvente es tolueno. En otra realización, las condiciones de metátesis cruzadas comprenden una temperatura de aproximadamente 90-100°C.

35

**[0144]** Las condiciones de hidrogenación de la etapa b) comprenden un catalizador y un disolvente. En una realización, el catalizador es platino sobre carbono. En otra realización, el disolvente es acetato de isopropilo.

40

**[0145]** Las condiciones de desprotección de N para la etapa c) comprenden un ácido y un disolvente. En una realización, PG es BoC. En otra realización, el ácido es HCl. En otra realización, el disolvente es dioxano.

45

**[0146]** Las condiciones de lactamización de la etapa d) comprenden un reactivo de acoplamiento en presencia de una base y un disolvente. En una realización, el agente de acoplamiento es 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) con hidroxibenzotriazol monohidrato (HOBT). En otra realización, la base es trietilamina. En otra realización, el disolvente es *N,N*-dimetilformamida (DMF).

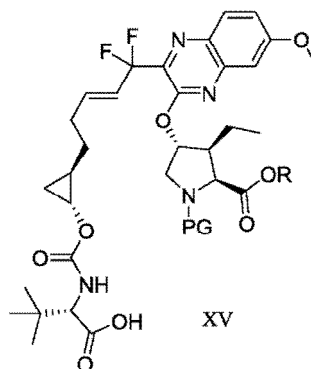
50

**[0147]** En una realización, R es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es terc-butilo.

55

**[0148]** En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XV:

60

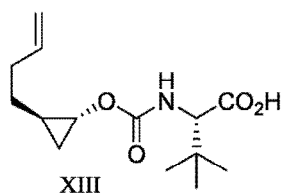


65

o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula XIII:

65

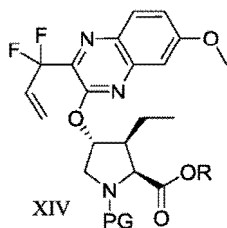
5



10

o una sal del mismo,  
con un compuesto de fórmula XIV:

15

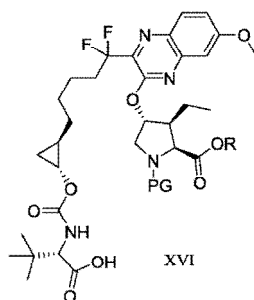


20

25 o una sal del mismo,  
en condiciones de metátesis cruzadas para proporcionar el compuesto de fórmula XV o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

30 **[0149]** En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XVI:

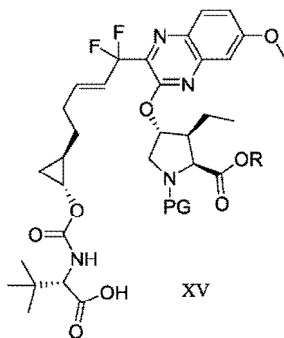
35



40

45 o una sal del mismo;  
que comprende hidrogenar el compuesto de fórmula XV:

50



55

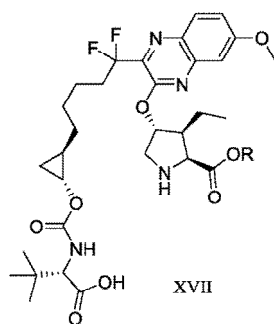
60 o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar el compuesto de fórmula XVI o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

65 **[0150]** En otra realización, esta descripción proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XVII:

5

10

15

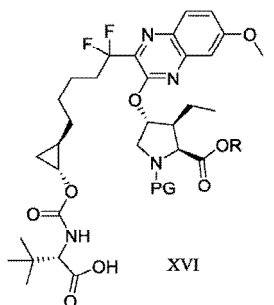


o una sal del mismo;  
que comprende someter un compuesto de fórmula XVI:

20

25

30



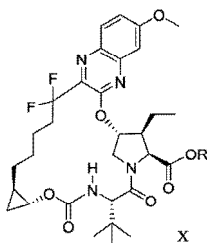
o una sal del mismo;  
a condiciones de desprotección de N para proporcionar el compuesto de fórmula XVII o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

35

**[0151]** En otra realización, esta divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula X:

40

45



50

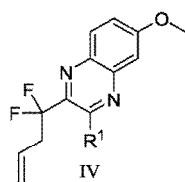
o una sal del mismo;  
que comprende poner en contacto el compuesto de fórmula XVII con un agente de acoplamiento de amida en condiciones de lactamización para dar el compuesto de fórmula X o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>.

**55 Compuestos**

**[0152]** En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula IV:

60

65





o una sal del mismo, en donde  $R^1$  es un grupo saliente. En una realización,  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en halo, -O-(toluenosulfonyl), -O-(trifluorometanosulfonyl), -O-(4-nitrofenilo), y -B(OY)<sub>2</sub>, en donde cada Y es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>, o dos grupos Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 a 6 miembros. En otra realización,  $R^1$  es halo. En otra realización,  $R^1$  es cloro.

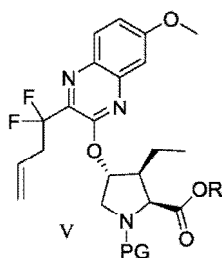
5

[0153] En otra realización,  $R^1$  es NH<sub>2</sub>.

[0154] En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula V:

10

15



20

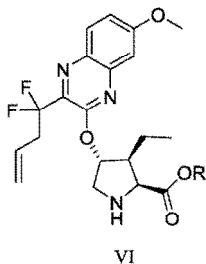
o una de sus sales, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector. En una realización, PG se selecciona del grupo que consiste en BoC, Cbz y Fmoc. En otra realización, PG es BoC. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es *tert*-butilo.

25

[0155] En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula VI:

30

35

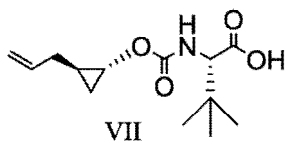


o una sal del mismo, en la que R es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es *tert*-butilo.

40

[0156] En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula VII:

45



o una sal del mismo.

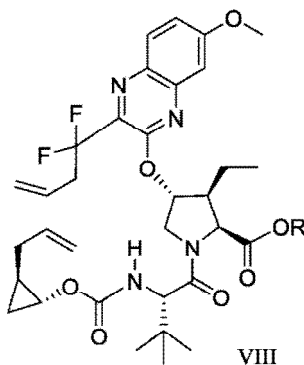
50

[0157] En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIII:

55

60

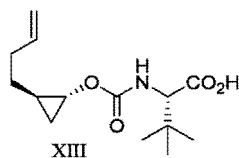
65



o una sal del mismo, en la que R es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es *terc*-butilo.

**[0158]** En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIII:

5

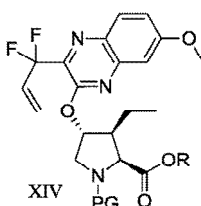


10

o una sal del mismo.

15 **[0159]** En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIV:

20

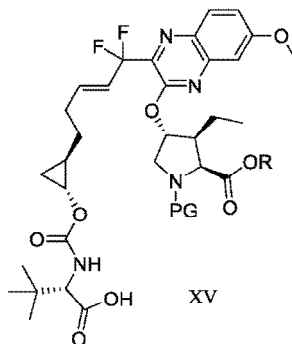


25

o una de sus sales, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector. En una realización, PG se selecciona del grupo que consiste en BoC, Cbz y Fmoc. En otra realización, PG es BoC. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es *terc*-butilo.

30 **[0160]** En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula XV:

35



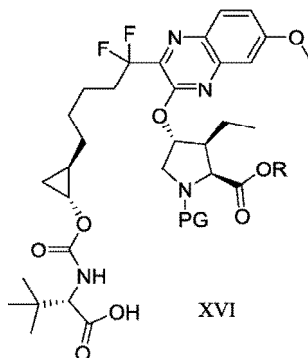
40

45

o una de sus sales, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector. En una realización, PG se selecciona del grupo que consiste en BoC, Cbz y Fmoc. En otra realización, PG es BoC. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es *terc*-butilo.

50 **[0161]** En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula XVI:

55



60

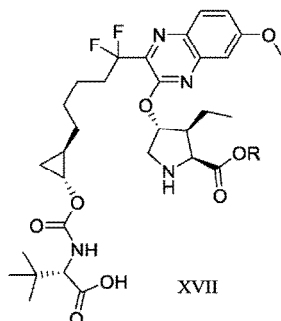
65

o una de sus sales, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector. En una realización, PG se selecciona del grupo que consiste en BoC, Cbz y Fmoc. En otra realización, PG es BoC. En otra realización, R es metilo. En otra realización, R es *terc*-butilo.

5 **[0162]** En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula XVII:

10

15



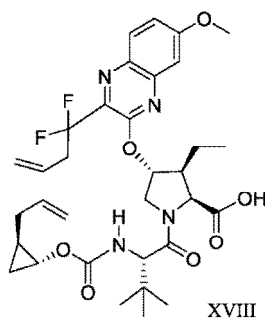
20 o una sal del mismo, en la que R es alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R es metilo. En otra realización, R es *terc*-butilo.

**[0163]** En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula XVIII:

25

30

35



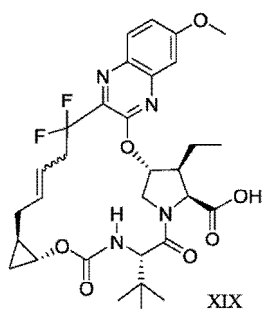
o una sal del mismo.

40 **[0164]** En otra realización, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIX:

40

45

50



55 o una sal del mismo.

55

**[0165]** Los intermedios en el proceso para la síntesis de fórmula I se pueden usar en la siguiente etapa con o sin purificación. Los medios convencionales de purificación incluyen recristalización, cromatografía (p. ej., adsorbente, intercambio iónico y HPLC), y similares.

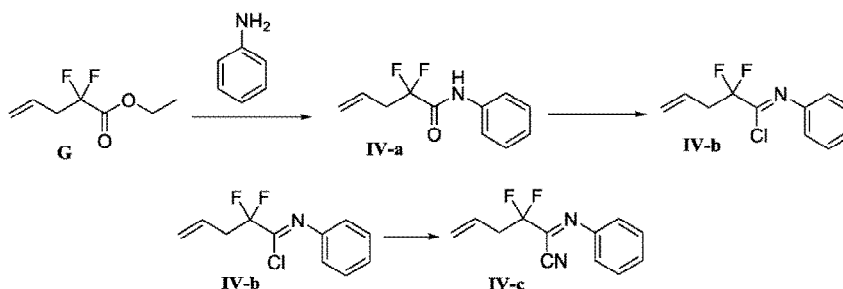
60 **[0166]** En algunas realizaciones, los medios de purificación pueden incluir resolución quiral de uno o más intermedios en el proceso para la síntesis de fórmula I y/o fórmula I. Ejemplos no limitativos de tales métodos incluyen, cristalización, un agente de resolución quiral y/o cromatografía quiral. P. ej., en algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I pueden purificarse adicionalmente mediante cristalización con alcaloides de cinconina.

65 **EJEMPLOS**

[0167] Los compuestos de la divulgación se pueden preparar usando métodos descritos en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas de este documento. La síntesis de los compuestos descritos en el presente documento se puede llevar a cabo como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos se pueden comprar comercialmente, p. ej., de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida para las siguientes reacciones pueden obtenerse de fuentes comerciales.

**Ejemplo 1, Síntesis de (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-*tert*-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropilo)sulfonyl]carbamoyl]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiaziclononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida(I) por la ruta I**

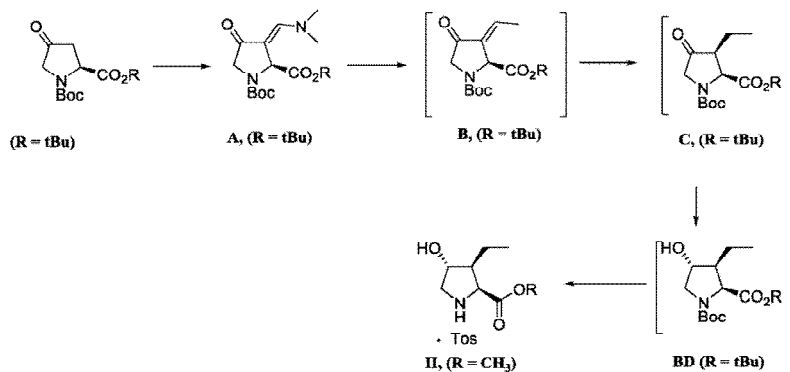
[0168] El compuesto de fórmula I se sintetizó a través de la ruta I como se muestra a continuación:



**Síntesis de compuestos intermedios para compuestos de fórmula I**

**A. Síntesis de sal de tosilato de metilato (II) (2S, 3S, 4R)-3-etilo-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (II)**

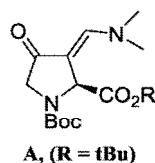
[0169]



[0170] El orden de reducción del doble enlace y la cetona se invirtió, de modo que se formaron nuevos intermedios, B (R = *tert*-butilo) y C (R = *tert*-butilo). El *tert*-butilo éster se utilizó para elaborar D en la publicación de EE.UU. N° 2014-0017198; sin embargo, se convirtió directamente en la sal de tosilato de éster metílico sin cromatografía y se cristalizó para eliminar las impurezas diastereoméricas. Se obtuvo una radiografía de cristal único de la sal de tosilato II.

**Paso 1: Síntesis de A**

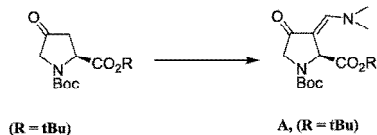
[0171]



I. Formación de enamina a **A**

[0172]

5



10

[0173] Se combinaron DMF-DMA (125,3 g, 2,0 eq.) Y DCM (300 ml) en un recipiente de reacción y se calentaron a 45°C. En un recipiente separado, el di-*tert*-butil (S)-4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato disponible en el mercado (150 g) se disolvió en DCM (300 ml) bajo N<sub>2</sub>. Esta solución se cargó durante aproximadamente 3 horas en el recipiente de reacción que contenía la solución de DMF-DMA. Una vez completada la reacción, la solución se enfrió a aproximadamente temperatura ambiente. Se añadió LiCl al 5% (750 ml) al reactor y la mezcla se agitó. Las capas se separaron y la capa acuosa se retiró. La capa orgánica se lavó con agua (750 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la mezcla se filtró.

15

20

[0174] El filtrado se concentró a aproximadamente 200 ml y se cargó heptano (600 ml) para obtener una solución turbia. La mezcla se concentró adicionalmente para eliminar el DCM residual. Se añadió heptano adicional (600 ml) y la mezcla se calentó a aproximadamente 50 a 60°C y se envejeció durante aproximadamente 1 h para obtener una suspensión. La suspensión se enfrió a aproximadamente 15°C durante aproximadamente 4 horas antes de envejecer a aproximadamente 15°C durante la noche (~ 18 h). El Intermedio A (R = *tert*-butilo) se aisló por filtración al vacío y se enjuagó con heptano 2X. El sólido resultante se secó a aproximadamente 45°C para obtener A (R = *tert*-butilo). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mezcla de isómero E/Z): δ 7,4 (s, 1H), 5,2-5,3 (s, 1H), 3,8 (d, 2H) 3,2 (ancho s, 6H), 1,5 (s, 9H), 1,4 (s, 9H). UPLC/MS M + 1 = 341 amu.

25

30

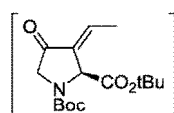
[0175] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a los descritos anteriormente. P. ej., pueden usarse disolventes alternativos, como otros disolventes apróticos polares (p. ej., dimetilformamida, metil *t*-butilo éter y acetato de isopropilo) o disolventes no polares (p. ej., tolueno, ciclohexano, heptano). La reacción también podría realizarse sin disolvente o una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente. Además, pueden emplearse temperaturas que varían de aproximadamente 25 a aproximadamente 50°C. También se pueden usar sistemas solventes de cristalización alternativos (p. ej., DCM: heptano, tolueno: heptano, ciclohexano: heptano y ciclohexano).

35

Paso 2: Síntesis de **B** (R = *tert*-butilo)

[0176]

40



45

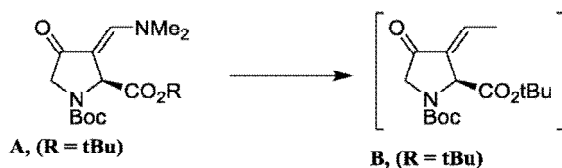
B, (R = tBu)

I. Metilación de **A** (R = *tert*-butilo) a **B** (R = *tert*-butilo):

50

[0177]

55



60

[0178] A un recipiente de reacción se le añadió **A** (151 g, 0,44 mol, 1,0 equiv.). El recipiente se evacuó, se purgó con nitrógeno y el sustrato se disolvió en MeTHF (450 ml, 3 vol). La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de aproximadamente -12°C y se trató gota a gota con bromuro de metilmagnesio (155 ml de una solución 3,0 M en éter dietílico, 0,55 mol, 1,25 equiv.) Durante aproximadamente 1 h. Una vez completada la reacción (aproximadamente 2 h), se realizó un enfriamiento inverso añadiendo la reacción a cloruro de amonio acuoso saturado frío (400 ml). Si se observa una emulsión, se agrega más cloruro de amonio acuoso o 2M HCl. La capa

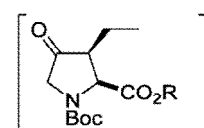
65

acuosa se extrajo con tolueno (1 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 1 M HCl (150 ml), luego salmuera (150 ml) y se concentraron al vacío para proporcionar **B**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,90-6,92 (1H, m), 5,08-5,16 (1H, m), 3,94-4,00 (2H, m), 2,02-2,04 (3H, m), 1,44-1,49 (18H, m).

- 5 **[0179]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden emplear otros nucleófilos, tales como reactivos de metilmagnesio, metil litio, metil litio-cloruro de litio, cupratos de metilo y otros reactivos de metil metal. Además, también se pueden usar solventes alternativos, como otros solventes apróticos polares o no polares.

10 **Paso 3: Síntesis de C (R = terc-butilo)**

**[0180]**



**C, (R = tBu)**

1. Hidrogenación de **B** (R = terc-butilo) a **C** (R = terc-butilo):

**[0181]**



**B, (R = tBu)**

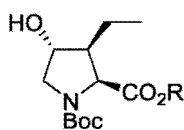
**C, (R = tBu)**

**[0182]** La enona **B** (R = terc-butilo) (32,0 g, 0,10 mol) se disolvió en tolueno (3 vol) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadió posteriormente Pd/C (1,1 g, 0,5% en moles) y la reacción se lavó con  $\text{N}_2$ , seguido de  $\text{H}_2$ , y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo 1 atm de  $\text{H}_2$ . Una vez completada la reacción, se añadió tierra de diatomeas (0,1 S, 13,2 g) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla heterogénea se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó con tolueno adicional (0,5 - 1 vol) y se concentró a sequedad para proporcionar **C**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4,68 (dd, J = 36,9, 9,3 Hz, 1H), 3,99 - 3,75 (m, 2H), 2,63 (tdd, J = 13,7, 9,2, 4,6 Hz, 1H), 1,89 (dt, J = 13,8, 6,7 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,30 - 1,16 (m, 1H), 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

- 40 **[0183]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otros catalizadores metálicos heterogéneos, como platino, paladio, rutenio, níquel y otros metales sobre carbono, alúmina, sílice y otros soportes heterogéneos, o nanopartículas metálicas. Además, los pares de Lewis como el hidrógeno [4-[bis(2,4,6-trimetilfenil)fosfino]-2,3,5,6-tetrafluorofenil] hidrobis(2,3,4,5,6-pentafluorofenilo) también pueden emplearse catalizadores de borato u metales homogéneos tales como clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) o (1,5-ciclooctadieno) (piririna) (tricyclohexilfosfina)-iridio(I) hexafluorofosfato. Se pueden usar otros solventes (p. ej., agua, solventes próticos como metanol, etanol o ácido acético), solventes apróticos (p. ej., dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano o acetona) o combinaciones de los anteriores. Además, las temperaturas pueden variar desde aproximadamente  $-20^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente  $150^\circ\text{C}$ . Además, se puede usar gas hidrógeno alternativo en un rango de presiones o se pueden emplear formatos tales como formiato de amonio o ácido fórmico. Alternativamente, pueden emplearse condiciones de reducción de diimida.

**Paso 4: Síntesis de D (R = terc-butilo)**

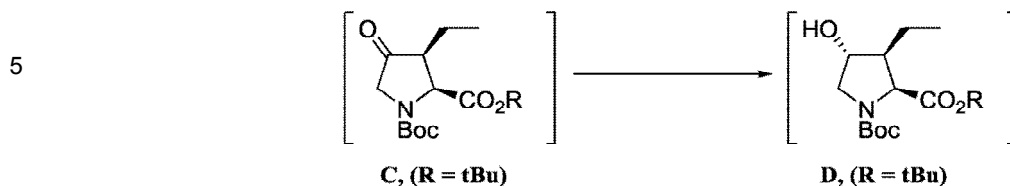
**[0184]**



**D, (R = tBu)**

1. Reducción de **C** (R = terc-butilo) para proporcionar **D** (R = terc-butilo)

[0185]



15 **[0186]** Se combinaron  $\text{ZnCl}_2$  (27,3 g, 200 mmol, 2 equiv.) y CPME (7 vol en relación con **C**, 220 ml) y la mezcla heterogénea se calentó a una temperatura interna de aproximadamente  $95^\circ\text{C}$  y se agitó durante aproximadamente 1,5 horas a esa temperatura. La suspensión resultante se enfrió a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (7,56 g, 200 mmol, 2 equiv.) y la mezcla se agitó durante la noche (~ 18 h).

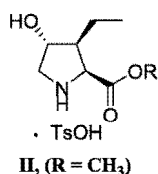
20 **[0187]** La suspensión se enfrió a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ , y la solución de **C** ( $\text{R} = \textit{terc}$ -butilo) (~ 100 mmol) en tolueno (3 vol. total) se añadió lentamente mientras se mantenía la temperatura por debajo de  $+3^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla se agitó a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  hasta el consumo completo del material de partida. La reacción se detuvo por adición inversa en una solución de ácido cítrico (2,5 equiv., 48 g) en agua con hielo (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (60 ml, 2 vol.), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  (0,05S, 1,5 g) y se filtró. La solución orgánica cruda se concentró, se diluyó con 2 volúmenes de hexanos y se filtró a través de gel de sílice, eluyendo con 1:1 de acetona:hexanos. La concentración al vacío proporcionó el compuesto de fórmula **D** ( $\text{R} = \textit{terc}$ -butilo).

25 **[0188]**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,30 (dd,  $J = 26,4, 8,4$  Hz, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,89 (ddd,  $J = 14,6, 10,6, 7,5$  Hz, 1H), 3,15 (ddd,  $J = 17,7, 10,6, 7,1$  Hz, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,35 - 1,23 (m, 1H), 1,07 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

30 **[0189]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden emplear otros reagentes reductores, tales como borohidruros (p. ej., sodio, litio o borohidruro de calcio), boro-ciclooxihidruros (p. ej., acetoxiborohidruro de sodio o trifluoroacetoxiborohidruro de litio), borano o complejos de borano, hidrógeno, reactivos de hidruro de aluminio (p. ej., hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio), diborano, diazeno, cianoborohidruro de sodio, 9-BBN, hidruro de tributilestaño, silanos (p. ej., trietilsilano), aluminioisopropilatos en combinación con isopropanol. Además, pueden emplearse catalizadores o promotores alternativos, tales como los ácidos de Lewis o Bronsted, o combinaciones de los dos; bases; catalizadores metálicos heterogéneos (p. ej., platino, paladio, rutenio, níquel y otros metales sobre carbono, alúmina, sílice y otros soportes heterogéneos); nanopartículas metálicas; pares de Lewis frustrados (p. ej., hidrógeno [4-bis(2,4,6-trimetilfenil)fosfino]-2,3,5,6-tetrafluorofenil] hidrobis(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)borato); catalizadores metálicos homogéneos (p. ej., clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) o (1,5-ciclooctadieno) (piririna) (triciclohexilfosfina)-iridio(I) hexafluorofosfato). Además, otros disolventes como el agua, disolventes próticos (p. ej., metanol, etanol o ácido acético), disolventes apróticos (p. ej., dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano o acetona), combinaciones de los anteriores pueden ser empleadas.

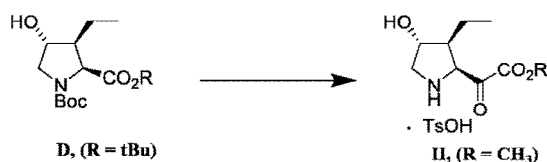
45 **Síntesis del compuesto de fórmula II (R =  $\text{CH}_3$ )**

[0190]



Desprotección y transesterificación de **D** ( $\text{R} = \textit{terc}$ -butilo) a **II** ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ):

[0191]



[0192] **D** (R = tBu) (5,55 g, 17,6 mmol) y metanol (55,5 mL) se combinaron en un recipiente de reacción. Se cargó ácido p-toluensulfónico (10,7 g, 3,2 eq.) en la solución y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se calentó luego a aproximadamente 60°C. La reacción se agitó hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 4 volúmenes y se enfrió a aproximadamente 45°C. Se añadieron MTBE (4 volúmenes) lentamente seguido de **II** semilla (0,05%). La mezcla se envejeció luego durante aproximadamente 30 minutos. Se cargaron MTBE adicionales (5 volúmenes) durante aproximadamente 90 minutos y la mezcla resultante se agitó durante la noche.

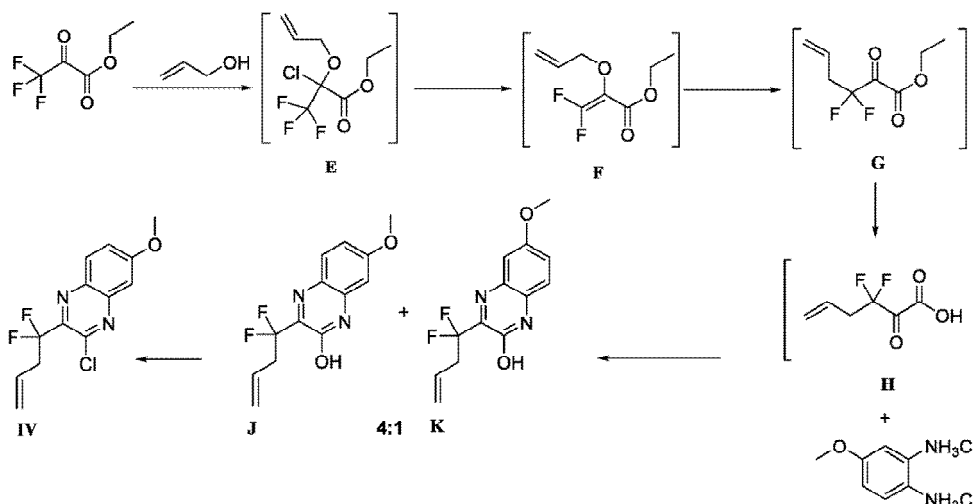
[0193] La mezcla se filtró y se enjuagó con 2 volúmenes de MTBE. La torta húmeda resultante se secó al vacío a aproximadamente 40°C para obtener el compuesto **II** (R = CH<sub>3</sub>) como una sal de tosilato. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,7 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 4,7 (d, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,0 (t, 3H). LC/MS M+1 = 174,1

[0194] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se puede usar metanol con co-solventes, MTBE, tolueno u otros solventes no alcohólicos y se pueden emplear temperaturas que oscilan entre aproximadamente 0 y 60°C. Además, los sistemas de disolventes de cristalización alternativos pueden incluir metanol: MTBE; etanol: MTBE; o acetona: MTBE. Además, pueden emplearse sales alternativas (p. ej., HCl, HBr, mesilato, brosilato, triflato, bencenosulfonato).

## B. Síntesis de 3-cloro-2-(1,1-difluorobut-3-en-1-il)-6-metoxiquinoxalina (**IV**)

[0195] El Compuesto **IV** se sintetizó a través de dos rutas diferentes, como se explica a continuación.

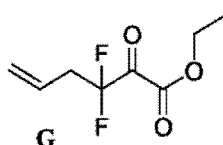
### Ruta 1



[0196] El Compuesto **IV** contiene un grupo metileno más que el análogo utilizado en la Publicación de los Estados Unidos N°. 2014-0017198 y, por lo tanto, requiere un material de partida diferente. El trifluoropiruvato de etilo se convirtió en el intermedio **G** en tres pasos. El intermedio **G** se sometió a una mezcla regioisomérica 4:1 de **J** y **K**. En la publicación de EE.UU. N° 2014-0017198, se usó un nitro, amino anisol para la formación de anillos en un proceso de dos pasos para hacer reaccionar la amina primero y luego reducir el grupo nitro para permitir la ciclación. Se formaron dos regioisómeros. En esta ruta, el material de partida fue en cambio el análogo diamino y se obtuvo una mezcla similar. La mezcla se cloró y el isómero **IV** deseado se purificó por métodos convencionales.

### Paso 1: Síntesis de **G**

[0197]

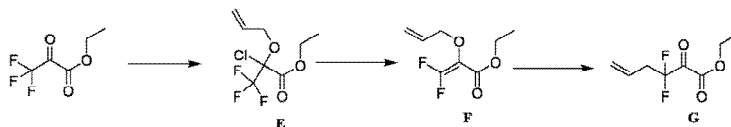


I. Síntesis del intermedio de fórmula **G** a partir de trifluoropiruvato de etilo:



[0198]

5

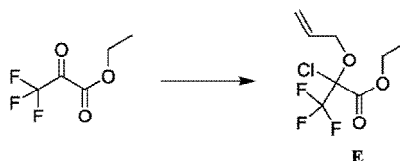


a. Alilación del trifluoropiruvato de etilo para proporcionar E:

10

[0199]

15



20

[0200] En un recipiente de reacción se cargó trifluoropiruvato de etilo (86 g, 0,5056 mol, 1,0 equivalente) y diclorometano (260 ml). Se añadió gota a gota alcohol alílico (31 g, 0,5337 mol, 1,1 equivalente) durante aproximadamente 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción a menos de aproximadamente 27°C. La reacción se enfrió a aproximadamente 5°C y se añadió piridina (123 ml, 1,52 mol, 3,0 equivalentes) durante aproximadamente 50 minutos, manteniendo una temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 8°C, seguido de carga de cloruro de tionilo (90 g, 0,76 mol) 1,5 equivalentes) durante aproximadamente 90 minutos mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 12°C. La reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura de 5 a 10°C, se calentó a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 30 minutos y se mantuvo a aproximadamente 22°C hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se vertió en 860 ml de agua enfriada (aproximadamente 8°C) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 200 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se lavaron sucesivamente con agua (860 ml), solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% en peso (2 x 250 ml) y un lavado de agua final (250 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la eliminación de los solventes, el producto crudo E se aisló y se usó directamente para el siguiente paso. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,92 (m, 1 H), 5,38 (dq, J = 14,1, 1,4 Hz, 1 H), 5,27 (dq, J = 10,3, 1,2 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,34 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

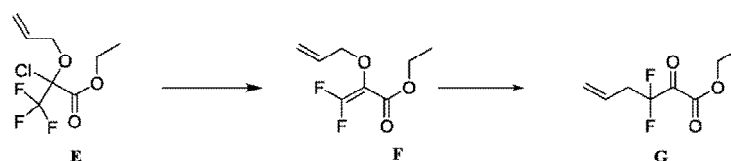
35

II. Eliminación mediada por Zn de ClF de E para proporcionar F seguido de Claisen para proporcionar G:

[0201]

40

45



[0202] En un recipiente de reacción se cargó polvo de zinc (324 g, 4,95 mol, 2,0 equivalentes), CuI (6 g, 0,032 mmol, 0,013 equivalentes) y N,N-dimetilformamida (DMF) (3,0 l). La mezcla se agitó vigorosamente mientras se cargaba gota a gota Me<sub>3</sub>SiCl (309 ml, 2,43 mmol, 1,0 equivalentes) mediante un embudo de adición durante aproximadamente 10 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a aproximadamente <25°C. La reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 25°C. Luego, la reacción se enfrió a 0 a 5°C durante 20 minutos y se añadió lentamente una solución de compuesto E (600 g, 2,43 mol, 1,0 equivalentes) en DMF (3,0 L) durante aproximadamente 60 minutos, manteniendo la temperatura de reacción aproximadamente < 10°C. La reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura de 5 a 10°C, se calentó a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 30 minutos y luego se mantuvo a aproximadamente 22°C hasta que la reacción se consideró completa por <sup>19</sup>F RMN (típicamente 1-2 horas).

III. Reordenación de Claisen de F para proporcionar G

60

[0203] La mezcla de reacción anterior se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 3 l). Se añadió agua (1,5 l) a la fase orgánica y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó dos porciones adicionales de agua (2 x 1,5 l). La solución orgánica se concentró para obtener F cruda. Se disolvió en 3,0 l (5 volúmenes) de tolueno y se calentó a aproximadamente 80°C hasta que la reacción se consideró completa (típicamente 1-3 h). La reacción se enfrió a aproximadamente 22°C y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria para obtener el producto bruto G (~ 70% en peso). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,90 (m, 1 H), 5,28 (m, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,83 (dt, J =

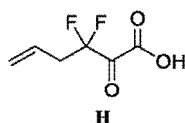
65

18,5, 7,0 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H);  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -112,8 (t).

[0204] También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases de amina (p. ej., 4-dimetilaminopiridina, imidazol o trietilamina). Además, un agente de alilación alternativo (p. ej., cloruro de alilo, bromuro de alilo), agente de halogenación (p. ej., bromuro de tionilo), agente de olefinación (p. ej., magnesio) o activador de zinc (p. ej., ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, hidruro de diisobutilaluminio, cloruro de dietilaluminio). Además, se pueden usar otros disolventes (p. ej., diclorometano, benceno, tolueno, metilo-t-butilo éter, tetrahidrofurano o 2-metil tetrahidrofurano).

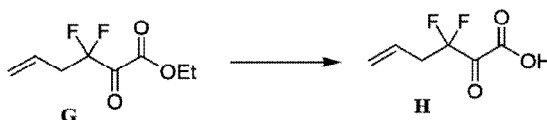
## 10 Paso 2: Síntesis de H

### [0205]



### 20 I. Síntesis de H a partir de G

#### [0206]

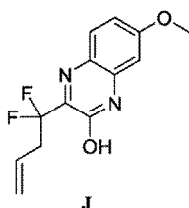


30 [0207] En un matraz de reacción se cargó **G** (26,2 g, 136,6 mmol, 1,0 equivalente) y THF (236 mL, 9 vol.). Se cargó agua (52 ml, 2 vol.) seguido de  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (14,9 g, 354,5 mmol, 2,6 equiv.) manteniendo una temperatura de reacción por debajo de aproximadamente  $33^\circ\text{C}$ . La reacción se mantuvo a aproximadamente  $22^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 3 horas, seguido de un enfriamiento rápido con 250 ml de 1M HCl. El pH se ajustó luego a 3 mediante la adición de HCl concentrado (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con metilo-t-butilo éter (260 ml). Las capas se dividieron y se añadió NaCl (52 gramos) a la fase acuosa que se extrajo con MTBE (2 x 130 ml) seguido de EtOAc (50 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener **H**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,2 (br s, 1H), 6,92 (br s, 2H), 5,83-5,70 (m, 1H), 5,20-5,13 (m, 2H), 2,83-2,65 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -88,20 (t, J = 20,8 Hz).

40 [0208] También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases, como hidróxido de potasio/sodio, *tert*-butóxido de potasio o trimetilsilóxido de sodio/potasio. Además, se pueden emplear catalizadores alternativos (p. ej., cloruro de tetrabutilamonio). Además, pueden usarse otros disolventes, tales como metilo-t-butilo éter/agua, 2-metil tetrahidrofurano/agua, tetrahidrofurano/agua, metilo-t-butilo éter/agua/heptano.

## 45 Paso 3: Síntesis de J

### [0209]

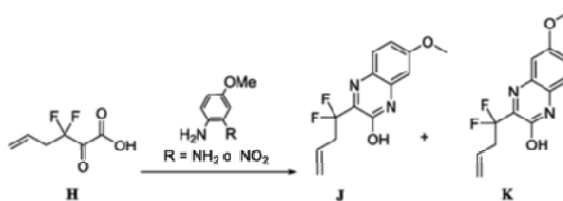


### 60 I. Condensación seguida de ciclación para proporcionar J desde H:

#### [0210]

65

5



10

15

20

**[0211]** En un recipiente de reacción se cargó diamina (6,06 g, 28,7 mmol, 1,0 equivalente) y etanol (130 ml). Se cargó trietilamina (8,8 ml, 63,1 mmol, 2,2 equivalentes) durante aproximadamente 5 minutos, manteniendo la temperatura de reacción aproximadamente  $<25^{\circ}\text{C}$ . La reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos para proporcionar una solución. Se cargó ácido acético (16,4 ml, 287 mmol, 10 equiv.) seguido de una solución de **H** (5,75 g, 31,6 mmol, 1,1 equiv.) en etanol (40 ml) y la reacción se mantuvo a aproximadamente  $22^{\circ}\text{C}$  hasta que la reacción fue completa. La mezcla de reacción se intercambió con disolvente en aproximadamente 80 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con 0,1 N HCl (60 ml), solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (60 ml) y un lavado final con salmuera (60 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. Después de la eliminación de los disolventes, se obtuvo una mezcla bruta de **J/K**. Esta mezcla cruda se disolvió en diclorometano, se lavó dos veces con 0,1 N HCl, una vez con agua y una vez con salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener **J/K**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,97 (dd,  $J = 9,0, 3,0$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,22 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,28 (td,  $J = 12,0, 3,0$  Hz,  $^2\text{H}$ ).  $^{19}\text{F}$  RMN (282,2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -100,3 ppm (**J**) y -100,8 ppm (**K**). LCMS:  $m/z = 266,93$ ,

25

**[0212]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., cuando  $\text{R} = \text{NH}_2$ , se pueden usar otras bases (p. ej., hidróxido de potasio/sodio, *tert*-butóxido de potasio, trimetilsilóxido de sodio/potasio). Se pueden emplear otros aditivos y disolventes alternativos (p. ej., etanol, etanol/acetato de isopropilo o tolueno).

30

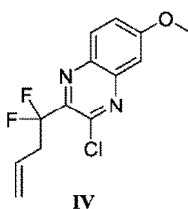
**[0213]** Además, también pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción alternativas a las descritas anteriormente cuando  $\text{R} = \text{NO}_2$ . P. ej., hierro, BHT y AcOH se pueden usar en combinación con etanol como disolvente y temperaturas que varían de aproximadamente  $60^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $70^{\circ}\text{C}$ .

35

#### Paso 4: Síntesis de IV

40

**[0214]**



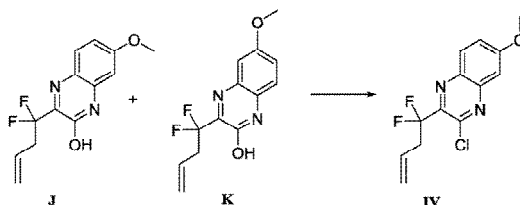
45

45

*I. Cloración de J para proporcionar el compuesto de fórmula IV:*

50

**[0215]**



55

60

**[0216]** En un recipiente de reacción se cargó **J** (7,4 g, 27,79 mmol, 1,0 equivalente) y DMF (148 ml). Se cargó oxocloruro de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) (4,2 ml, 44,47 moles, 1,6 equivalentes) durante aproximadamente 3 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ . La reacción se calentó a aproximadamente  $75^{\circ}\text{C}$  hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 150 ml de agua mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ . Se cargó metilo-*t*-butilo éter (MTBE) (75 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 4 x 75 ml de MTBE. Las fases de MTBE combinadas se lavaron sucesivamente con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) y una solución

65

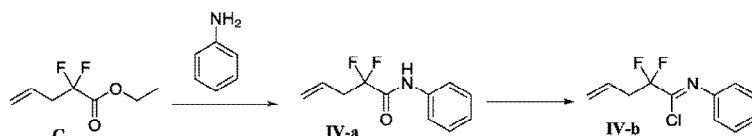


aproximadamente 30 minutos. La mezcla se filtró y los dos filtrados se combinaron y se concentraron para proporcionar **IV-b** en bruto. El **IV-b** en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin procesamiento adicional.  $^1\text{H}$  RMN (300 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37 - 7,45 (m, 2 H),  $\delta$  7,25 (tt,  $J = 7,8, 0,9$  Hz, 1 H),  $\delta$  6,98 (dd,  $J = 8,7, 1,2$  Hz, 2 H),  $\delta$  5,82 - 5,96 (m, 1 H), 5,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H),  $\delta$  5,30 (s, 1 H),  $\delta$  3,07 (tdt,  $J = 15,9, 7,2, 1,2$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144,8, 139,7 (t,  $J = 36,7$  Hz), 129,0, 127,7 (t,  $J = 5,8$  Hz), 126,4, 124,2 (t,  $J = 282,8$  Hz), 121,7, 120,2, 39,5 (t,  $J = 24,0$  Hz).

**[0221]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases (p. ej., diisopropiletamina (DIPEA), piridina, tributilamina, DBU, N-metilmorfolina (NMM)). Además, se puede emplear un agente halogenante alternativo (p. ej., N-clorosuccinimida, cloro (g), cloramina-T). Además, se pueden usar otros disolventes (p. ej., diclorometano, cloroformo, clorobenceno).

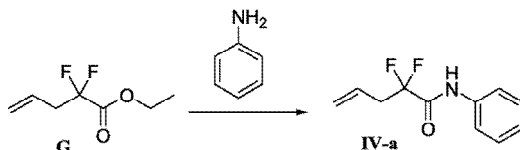
## II. Síntesis de **IV-b** a partir de **G**

### **[0222]**



### a. Síntesis de **IV-a** a partir de **G**

#### **[0223]**

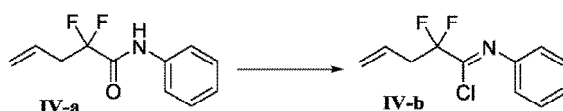


**[0224]** En un recipiente de reacción, se disolvió **G** (10,0 g, 60,9 mmol) en anilina (50 ml, 548,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a reflujo a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 24 horas bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió por debajo de aproximadamente 5°C, seguido de dilución con MTBE (100 ml). El pH se ajustó luego a ácido agregando aproximadamente 100 ml de solución acuosa de 6N HCl a una temperatura inferior a aproximadamente 5°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se sedimentó y se separó. La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 X 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de 1 N HCl y una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% en secuencia. La fase orgánica se filtró a través de una capa de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para proporcionar **IV-a** en bruto.  $^1\text{H}$  RMN (300 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (bs, 1 H), 7,57 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,37 (tt,  $J = 8,7, 2,4$  Hz, 1 H),  $\delta$  7,19 (tt,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, 1 H),  $\delta$  5,72 - 5,86 (m, 1 H),  $\delta$  5,27 - 5,35 (m, 2 H),  $\delta$  2,96 (tdt,  $J = 17,1, 7,5, 1,2$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161,6 (t,  $J = 28,7$  Hz), 135,9, 129,2, 127,0 (t,  $J = 5,7$  Hz), 125,6, 122,2, 120,2, 117,1 (t,  $J = 254,3$  Hz), 38,4 (t,  $J = 24,0$  Hz); MP: 48,0°C; GCMS m/z (intensidad rel.): 211 (100,  $\text{M}^+$ ).

**[0225]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otros disolventes (tolueno, xilenos, clorobenceno, acetonitrilo).

### b. Síntesis de **IV-b** a partir de **IV-a**

#### **[0226]**



**[0227]** El **IV-a** (6,1 g, 28,0 mmol) se disolvió en DCM (60 ml) en un recipiente de reacción a temperatura ambiente. Se añadió pentacloruro de fósforo (10,8 g, 51,9 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó transfiriendo lentamente la mezcla a una solución acuosa al 40% de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 20°C. El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 7,5 mediante la adición de una solución acuosa adicional de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  al 40%. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (60 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una capa de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para proporcionar **IV-b** en bruto.  $^1\text{H}$  RMN (300 Hz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 - 7,45 (m, 2 H), δ 7,25 (tt, J = 7,8, 0,9 Hz, 1 H), δ 6,98 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 2 H), δ 5,82 - 5,96 (m, 1 H), 5,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), δ 5,30 (s, 1 H), δ 3,07 (tdt, J = 15,9, 7,2, 1,2 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C RMN (75 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 144,8, 139,7 (t, J = 36,7 Hz), 129,0, 127,7 (t, J = 5,8 Hz), 126,4, 124,2 (t, J = 282,8 Hz), 121,7, 120,2, 39,5 (t, J = 24,0 Hz).

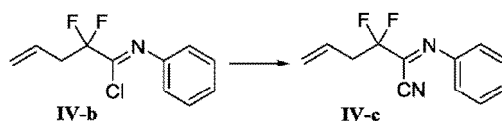
5 **[0228]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio dibásico, carbonato de potasio, carbonato de sodio). Además, se puede emplear un agente halogenante alternativo (p. ej., N-clorosuccinimida, cloro (g), cloramina-T, oxicloloro de fósforo, cloruro de tionilo). Además, se pueden usar otros disolventes (p. ej., diclorometano, clorofeneno, tolueno, acetonitrilo).

10

### Paso 2: Síntesis de IV-c a partir de IV-b

#### [0229]

15



20

25 **[0230]** En un recipiente de reacción, se disolvió **IV-b** (29,5 g activo o 32 g crudo, 128,2 mmol) en acetonitrilo (500 mL) seguido de la adición de cianuro de potasio (8,5 g, 130,5 mmol). La mezcla se desgasificó al vacío con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar completamente el acetonitrilo y luego se suspendió en tolueno (500 ml). La solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (250 ml) se añadió para disolver la sal inorgánica. La mezcla se sedimentó y se separó. La fase acuosa se extrajo con tolueno (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de una capa de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar **IV-c** en bruto. <sup>1</sup>H RMN (300 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49 (tt, J = 7,2, 1,8 Hz, 2 H), δ 7,41 (tt, J = 7,2, 1,2 Hz, 1 H), δ 7,26 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 2 H), δ 5,79 - 5,92 (m, 1 H), 5,37 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1 H), δ 5,32 (s, 1 H), δ 3,07 (tdt, J = 16,5, 7,2, 1,2 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C RMN (75 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146,0, 135,7 (t, J = 35,5 Hz), 129,5, 127,0 (t, J = 4,7), 122,4, 120,9, 120,2, 117,3 (t, J = 245,0 Hz), 108,9, 38,8 (t, J = 24,1 Hz); GCMS m/z (intensidad rel.): 220 (70, M<sup>+</sup>).

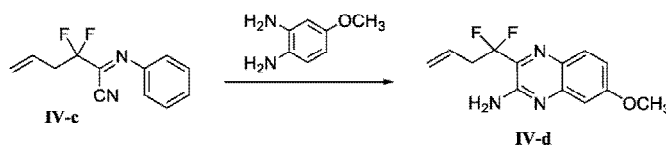
30

35 **[0231]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio dibásico, carbonato de potasio, carbonato de sodio). Además, se puede emplear un agente de cianación alternativo (p. ej., trimetilsililcianuro, cianuro de sodio, ferricianuro de potasio, cianuro de litio). Además, se pueden usar otros disolventes (p. ej., diclorometano, cloroformo, clorobenceno, tolueno).

### Paso 3: Síntesis de IV-d a partir de IV-c

#### [0232]

45



50 **[0233]** En un recipiente de reacción, se mezcló metoxi-o-fenilendiamina con tolueno (41 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de ácido acético (14,2 ml, 248 mmol). La solución negra se desgasificó al vacío con nitrógeno. A aproximadamente 20°C, la solución preparada de **IV-c** (4,89 g activo o 6,4 g crudo, 22,2 mmol) en tolueno (11 ml) se añadió lentamente a la solución anterior en aproximadamente tres horas mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 20°C. La mezcla resultante se calentó luego a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 64 horas. La mezcla de reacción se enfrió por debajo de aproximadamente 20°C, y se añadió EtOAc (40 ml) seguido de ajuste del pH a aproximadamente 9 - 9,5 con aproximadamente 76,5 ml de solución acuosa de 3N NaOH. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (5 g) antes de sedimentar y separar las fases. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (80 ml). Las dos fases orgánicas se combinaron y se añadió carbón activado (5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y se filtró a través de tierra de diatomeas (5 g). El filtrado se concentró al vacío para eliminar el disolvente por completo, y se añadió IPA (20 ml). La mezcla se calentó para disolver el sólido bruto a aproximadamente 40°C. La solución se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos y luego se enfrió a aproximadamente 20°C. La semilla **IV-d** (5 mg) se añadió para inducir la cristalización. La suspensión se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente una hora. Se añadió lentamente agua (30 ml) en aproximadamente cinco horas mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 20°C. La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 10 horas antes de filtrar y lavar con 33% de IPA/H<sub>2</sub>O (15 ml). La torta se secó para proporcionar **IV-d**. <sup>1</sup>H RMN (300 Hz,

65

CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), δ 7,09 (dd, J = 9,6, 3,0 Hz, 1 H), δ 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), δ 5,93 - 6,07 (m, 1 H), 5,25 - 5,37 (m, 4 H), δ 3,92 (s, 3 H), δ 3,32 (tdt, J = 17,4, 6,9, 1,2 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C RMN (75 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162,3, 149,9, 144,1, 134,5 (t, J = 30,9 Hz), 131,6, 130,4, 128,9 (t, J = 4,6 Hz), 122,6 (t, J = 238,2 Hz), 120,9, 118,2, 104,0, 55,7, 39,4 (t, J = 24,1 Hz);

5 MP: 102,4°C; LCMS m/z (Intensidad rel.) 265,70 (100, M<sup>+</sup>).

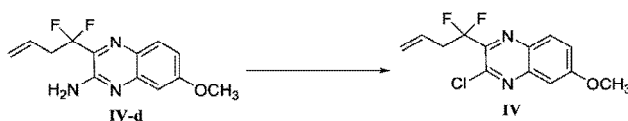
[0234] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otros disolventes (p. ej., diclorometano, cloroformo, clorobenceno, tolueno, acetonitrilo) y se pueden emplear temperaturas que oscilan entre 10 y 80°C.

10

#### Paso 4: Síntesis de IV a partir de IV-d

[0235]

15



20

[0236] En un recipiente de reacción, se disolvió IV-d (5,0 g, 18,8 mmol) en 100 ml de DCM a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta por debajo de aproximadamente 5°C, seguido de la adición lenta de 1M BCl<sub>3</sub> en DCM (19 ml, 19 mmol) en aproximadamente 15 minutos. Luego se añadió lentamente *t*-BuNO<sub>2</sub> (9 ml) en aproximadamente dos horas mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 5°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 12 horas. Al completarse la reacción, la mezcla se concentró al vacío para eliminar el disolvente y luego se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se enfrió hasta por debajo de aproximadamente 5°C, seguido de la adición lenta de una solución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se sedimentó y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml). A la fase orgánica combinada se le añadió carbón activado (2,0 g) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 16 horas antes de filtrarse a través de tierra de diatomeas (5 g). El filtrado se concentró al vacío para eliminar el disolvente por completo, y se añadió IPA (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos y luego se enfrió lentamente. Se añadió semilla IV (5 mg) a 35 - 40°C para inducir la cristalización. La mezcla se enfrió a aproximadamente 20°C y se agitó durante aproximadamente dos horas. El agua (10 ml) se añadió lentamente en aproximadamente dos horas. La mezcla se agitó durante aproximadamente una hora y luego se enfrió a una temperatura inferior a aproximadamente 5°C. La mezcla se agitó a una temperatura inferior a aproximadamente 5°C durante aproximadamente una hora, luego se filtró y se lavó con 50% de IPA/H<sub>2</sub>O (15 ml). La torta se secó para proporcionar IV. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1 H), δ 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), δ 5,91 - 6,01 (m, 1 H), 5,23 - 5,34 (m, 2 H), δ 3,98 (s, 3 H), δ 3,32 (tdt, J = 16,8, 7,2, 1,2 Hz, 2 H);

25

30

35

40

<sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162,8, 144,7, 143,9, 142,9 (t, J = 29,7 Hz), 134,9, 130,4, 128,6 (t, J = 4,6 Hz), 124,3, 122,4, 120,0 (t, J = 241,8 Hz), 105,5, 56,0, 40,2 (t, J = 24,5 Hz); MP: 82,8°C; LCMS m/z (intensidad rel.): 284,69 (100, M<sup>+</sup>).

[0237] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., pueden usarse otras bases (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio dibásico, carbonato de potasio, carbonato de sodio). Además, se pueden usar otros disolventes (p. ej., diclorometano, cloroformo, clorobenceno, tolueno, acetonitrilo).

45

#### C. Síntesis de (S)-2-(((1R,2R)-2-allylciclopropoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico sal del ácido (S)-1-feniletano-1-amina (VII)

50

[0238] El compuesto VII se sintetizó a través de dos rutas diferentes como se explica a continuación.

#### Ruta I

55

60





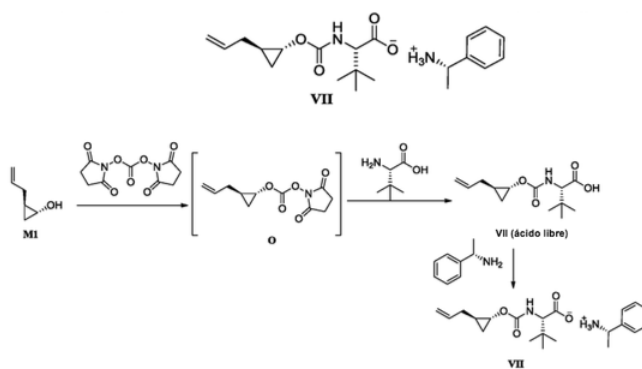


MTBE (800 ml) a la solución y la mezcla bifásica se agitó a aproximadamente 21°C durante aproximadamente 1 hora. La capa orgánica se separó y se usó como solución tampón de fosfato de MTBE. La mezcla de reacción se enfrió luego a aproximadamente 0°C y se cargó Novozyme 435 de soporte sólido (1,7% en peso). La reacción se dejó agitar a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 6 horas, después de lo cual se filtró la mezcla. El filtrado se concentró luego a presión reducida a aproximadamente 0°C para obtener la mayoría como (1R,2R)-2-ailciclopropan-1-ol M1 y el (1S, 2S)-2-ailciclopropan-1-ol racémico en una mezcla 10:1 a 15:1 como una mezcla de los correspondientes materiales de partida acilados restantes. La mezcla cruda se llevó adelante tal como está.

[0250] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., solventes etéreos (p. ej., tetrahidrofurano (THF), metil tetrahidrofurano (MeTHF), dietil éter (Et<sub>2</sub>O) o 1,4-dioxano), solventes miscibles con agua (p. ej., metanol, etanol e isopropanol) u otros solventes orgánicos (p. ej., acetona o acetonitrilo). Además, pueden emplearse otras lipasas de desacilación. Además, se pueden usar temperaturas que oscilan entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 20°C.

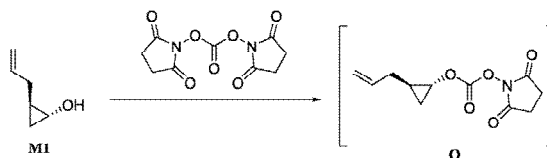
## Paso 2: Síntesis de VII

### [0251]

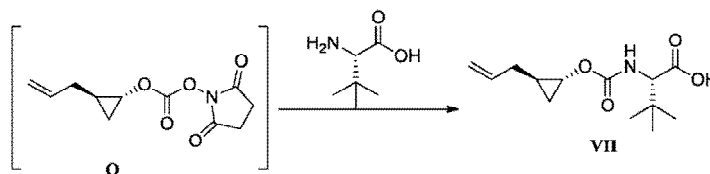


### I. Acoplamiento a VII

### [0252]

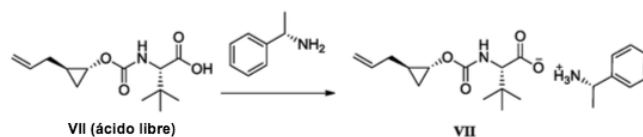


[0253] Se cargó una solución de alcohol M1 en MTBE y MeTHF (que contiene 14 g del alcohol deseado) en un reactor. Se cargaron en el reactor DMF (140 ml) y carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (DSC) (47,5 g, 1,3 eq) para obtener una suspensión fina. Se cargó piridina (11,3 g, 1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0°C y se inactivó con agua (196 ml). La mezcla de reacción se agitó durante al menos 30 minutos. La succinimida O podría aislarse opcionalmente por extracción con acetato de etilo, lavando la capa orgánica y el solvente eliminado por destilación, o usarse directamente sin purificación en la siguiente etapa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,83-5,74 (m, 1H), 5,12-4,99 (m, 2H), 4,13-3,99 (m, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,13-1,92 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 1H), 0,73-0,68 (m, 1H).



[0254] Continuando con el intermedio de succinato bruto O, se cargaron *terc*-leucina (23,4 g, 1,25 eq) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (84,8 g, 2,8 eq.) En el reactor. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 18 h. Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con MTBE (210 ml) y el pH se ajustó a pH 3 con HCl 6M (~ 180 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se ajustó a pH > 10 con NaOH 2,5 M (~ 70 ml). La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con 0,5 M NaOH (100 ml). Las capas acuosas básicas combinadas se reajustaron a pH <3 con 6 M HCl (~ 50 ml) y se lavaron dos veces con MTBE (100 ml x 2).

5



10

15

**[0255]** Las capas orgánicas combinadas se intercambiaron con disolvente a MTBE (107 ml). En un recipiente separado, se disolvió S(-) 1-feniletilamina (10,9 g, 1 eq.) en MTBE (32,7 ml). La solución de la amina se cargó lentamente a la solución que contenía el intermedio de succinimida. Se cargó una pequeña cantidad de sal de **VII** (S)-1-feniletano-1-amina (0,055 g, 0,5%) seguido del resto de la solución de amina. La suspensión se envejeció durante la noche para obtener una suspensión espesa. La suspensión resultante se filtró y se enjuagó con MTBE (50 ml). Los sólidos se secaron en el horno de vacío hasta que se alcanzó un peso constante para obtener **VII** como la sal de (S)-1-feniletano-1-amina. RMN del ácido libre:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,4 (m, 5H), 6,3 (ancho s, 3H), 5,8 (m, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 4,2 (q, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,1 (m, 1H), 0,9 (d, 9H), 0,8 (m, 1H), 0,5 (q, 1H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,1, 157,0, 115,7, 63,3, 53,9, 36,2, 34,9, 33,7, 27,1, 17,3, 11,7.

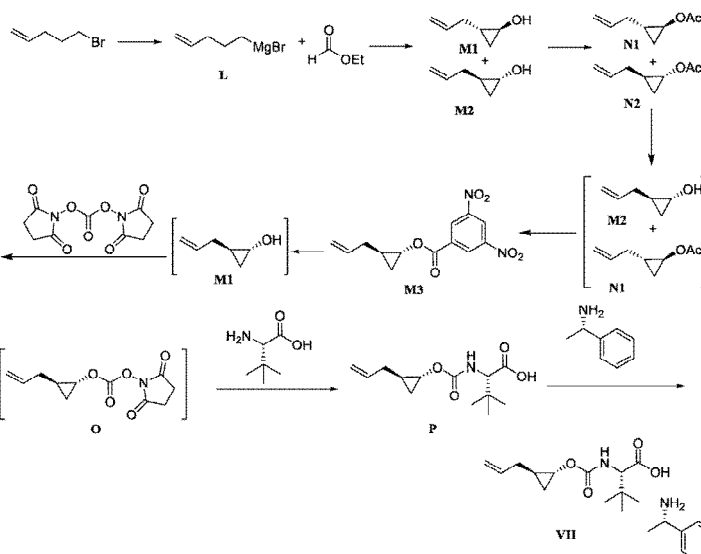
20

**[0256]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., pueden emplearse disolventes apróticos polares (p. ej., dimetilacetamida) y temperaturas que oscilan entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 65°C. Además, se pueden usar sistemas solventes de cristalización alternativos (p. ej., acetonitrilo).

25

## Ruta II

30



35

40

45

50

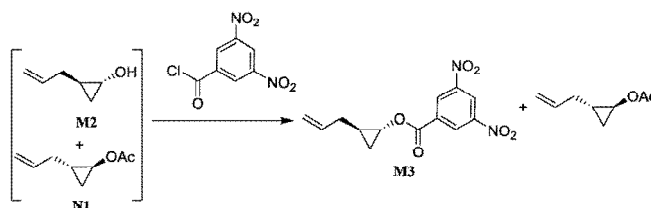
**[0257]** La ruta II mostrada anteriormente difiere de la ruta I en la formación del intermedio M3 y su conversión a M1, La síntesis de M3 y su conversión a VII se discuten a continuación.

### Síntesis de M3 a partir de M2

55

**[0258]**

60



65

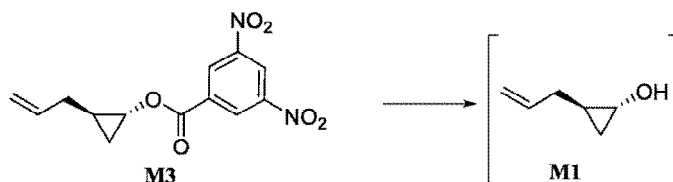
**[0259]** En un recipiente de reacción se cargó el alcohol **M2** (100,0 g, 1019,0 mmol, el alcohol **M2** se presenta como una solución en MTBE junto con una impureza de acetato **N1** de la etapa de resolución enzimática anterior. La

cantidad real de solución que se cargó se calculó después de determinar el % en peso de la solución de resolución enzimática y luego ajustar la carga para asegurar que haya 100,0 g de alcohol presente dentro de esa carga.) A esto se cargó diclorometano (300 ml) y trietilamina (134,0 g, 1324,6 mmol). La reacción se enfrió a una temperatura interna de aproximadamente 0°C. En un matraz separado, se disolvió cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (305,4 g, 1324,6 mmol) en diclorometano (300 ml). La corriente de cloruro de dinitrobenzoilo se cargó luego en la corriente de alcohol durante aproximadamente 15 minutos manteniendo una temperatura interna por debajo de aproximadamente 5°C. La mezcla combinada se envejeció durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se añadió agua (600 ml) y las fases se agitaron vigorosamente para asegurar una buena mezcla de las fases. Las fases se dejaron sedimentar y la fase inferior se separó y se lavó dos veces más con agua (600 ml). Hasta la fase orgánica final se cargó gel de sílice (200 g) y la suspensión se dejó envejecer a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La suspensión se filtró y la torta de gel de sílice se lavó con 20% en volumen de alcohol isopropílico en heptano (la cantidad de solución de lavado se determina eluyendo con 4 veces el volumen de la almohadilla de sílice). El filtrado y los lavados combinados se concentraron por evaporación rotatoria a un volumen aproximado de 200 ml. Se cargó alcohol isopropílico (600 ml) en la corriente concentrada y se destiló de nuevo por evaporación rotatoria hasta un volumen aproximado de 200 ml. Este proceso se repitió hasta que se observó menos de 5% de diclorometano en comparación con alcohol isopropílico por <sup>1</sup>H RMN. Luego se cargó heptano a la mezcla de reacción para alcanzar un volumen final de aproximadamente 500 ml. La mezcla se calentó luego a una temperatura interna de aproximadamente 45°C. La cristalización se sembró luego con 0,5% en peso (500 mg) de semillas de éster **M3**. La reacción se enfrió luego a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 5 h y se envejeció a esa temperatura durante al menos aproximadamente 12 h. La suspensión resultante se filtró y la torta se lavó con heptano (100 ml). Los sólidos aislados se secaron luego a vacío a aproximadamente 21°C para proporcionar **M3**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,22-9,21 (m, 1H), 9,11-9,10 (m, 2H), 5,95-5,85 (m, 1H), 5,17-5,05 (m, 2H), 4,27-4,24 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 1H), 1,14-1,09 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 1H); HRMS calculado C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 293,0774 encontrado: 293,0777.

**[0260]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases (p. ej., diisopropil etil amina, N-metil morfolina) y otros disolventes (p. ej., cloroformo, tetrahidrofurano, MTBE, 2-metil tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter).

### 30 Hidrólisis de M3 a M1

#### [0261]

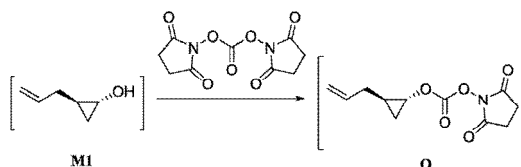


**[0262]** En un recipiente de reacción se cargó **M3** (100,0 g, 342,2 mmol) y se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml). A esto se cargó hidróxido sódico (300 ml de una solución acuosa 1,0 M) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Se cargó tolueno (200 ml) a la reacción seguido de HCl (120 ml de una solución acuosa 1,0 M). Las fases de la mezcla bifásica resultante se dividieron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (120 ml de un 5% en peso de solución acuosa.) Las fases se dividieron de nuevo y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (200 ml). La fase orgánica final se lavó con salmuera (200 ml de solución acuosa al 10% en peso), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se filtró. La solución final de alcohol **M1** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[0263]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases (p. ej., hidróxido de potasio, hidróxido de tetrabutilamonio) y otros disolventes (p. ej., 2-metil tetrahidrofurano, MTBE, tolueno).

### 55 Síntesis de O a partir de M1

#### [0264]

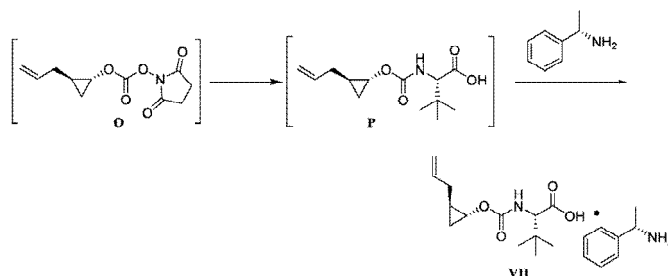


[0265] En un recipiente de reacción se cargó la solución de tolueno del alcohol **M1** (la cantidad de solución cargada se determinó obteniendo un % en peso por <sup>1</sup>H RMN del alcohol en solución y luego cargando la cantidad necesaria para tener 28,0 g, 285,3 mmol de alcohol **M1** en la reacción.) A esto se cargó piridina (29,3 g, 370,9 mmol) seguido de carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (116,9 g, 456,5 mmol). La mezcla de reacción heterogénea resultante se calentó a 45°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se cargó agua (170 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego las fases se dividieron. La solución final de tolueno se usa sin purificación adicional en la etapa posterior. De esta manera, se sintetizó **O** (52,9 g determinado por ensayo de <sup>1</sup>H RMN% en peso, 221,3 mmol, 77,6%).

[0266] También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases (p. ej., diisopropil amina, trietilamina, diisopropil etilo amina) y otros disolventes (p. ej., xilenos, clorobenceno, MTBE). Además, se pueden emplear temperaturas que oscilan entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 110°C.

#### 15 Síntesis de VII a partir de O

##### [0267]



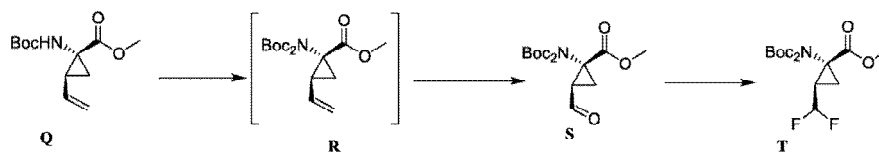
[0268] En un recipiente de reacción se cargó una solución de tolueno de carbonato **O** (la cantidad de solución cargada se determinó obteniendo un % en peso por <sup>1</sup>H RMN del carbonato en solución y luego cargando la cantidad necesaria para tener 9,9 g, 41,4 mmol de carbonato **O** en la reacción.). Se cargó tolueno adicional a la reacción para llevar el volumen de reacción final hasta 60 ml. A esta solución se cargó amina de diisopropil etilo (10,7 g, 82,8 mmol) y L-terc-leucina (6,0 g, 45,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 6 h. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se cargó ácido clorhídrico (60 ml de una solución acuosa 3N). La mezcla bifásica se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente y luego se dividieron las fases. La corriente rica orgánica se concentró luego a aproximadamente 20 ml por evaporación rotatoria y luego se agregaron 80 ml de acetonitrilo. La concentración hasta 20 ml y luego la recarga de acetonitrilo continuó hasta que la cantidad de tolueno es aproximadamente <5% v/v. La corriente final se ajusta a un volumen de 80 ml con acetonitrilo y se calienta a aproximadamente 50°C. A continuación, la mezcla se calienta a aproximadamente 50°C y se carga (S)-fenetilamina (6,0 g, 49,7 mmol como una solución en 30 ml de acetonitrilo a 50°C). La mezcla de reacción se sembró con semillas al 0,5% en peso de **VII** (0,05 g) y la suspensión fina se envejeció durante 1 ha 50°C. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h y la suspensión resultante se envejeció durante al menos unas 12h. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta se lavó con aproximadamente 20 ml de acetonitrilo. La torta húmeda final se secó en el horno a aproximadamente 40°C al vacío para proporcionar **VII**.

[0269] También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases (p. ej., carbonato de potasio, carbonato de sodio, fosfato de potasio tribásico) y otros disolventes (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida). Además, se pueden emplear otras salinas de aminas (p. ej., (R)-fenetilamina, D-fenilalaninol, (1S, 2S)- (+)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol, (S)-(+)-2-fenilglicinol).

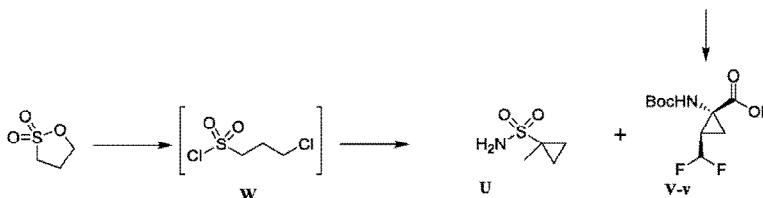
#### D. Síntesis de sal de clorhidrato de (1R,2R)-1-amino-2-(difluorometil)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)ciclopropano-1-carboxiamida (XII)

##### [0270]

5



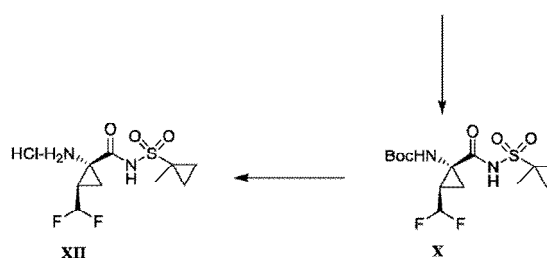
10



15

20

25

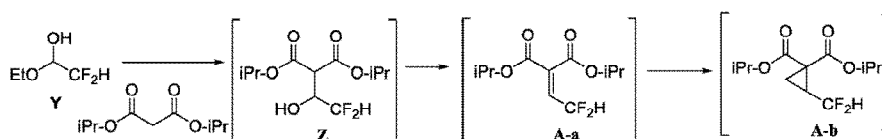


[0271] La ruta del proceso existente que se muestra arriba se reveló en la Publicación de EE.UU. N° 2014-0017198. La ruta que se muestra a continuación continúa a través de un V-v intermedio conocido común. Este V-v intermedio se sintetizó utilizando dos esquemas alternativos. En el primer esquema, el A-b racémico se hidrolizó selectivamente a racémico (+)-A-c con una relación aproximada de 10:1 de diastereoisómeros cis/trans. Este monoácido se somete a una resolución clásica con una amina quiral para formar A-c quiral como una sal. Se puede realizar una recristalización para mejorar el exceso enantiomérico. El ácido carboxílico se convirtió a continuación en la amida A-d y se aisló. En etapas telescópicas, la amida se sometió a un reordenamiento de Hoffman, hidrólisis a la amina, protección de la amina con Boc e hidrólisis del éster metílico para formar el aminoácido deseado, V-v. V-v luego se convirtió a XII como se muestra en el esquema anterior.

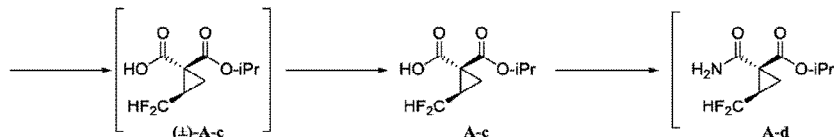
**Primer esquema alternativo para V-v intermedio utilizado para sintetizar XII**

[0272]

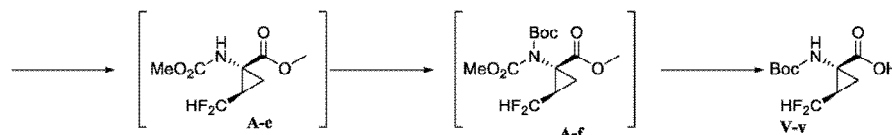
45



50



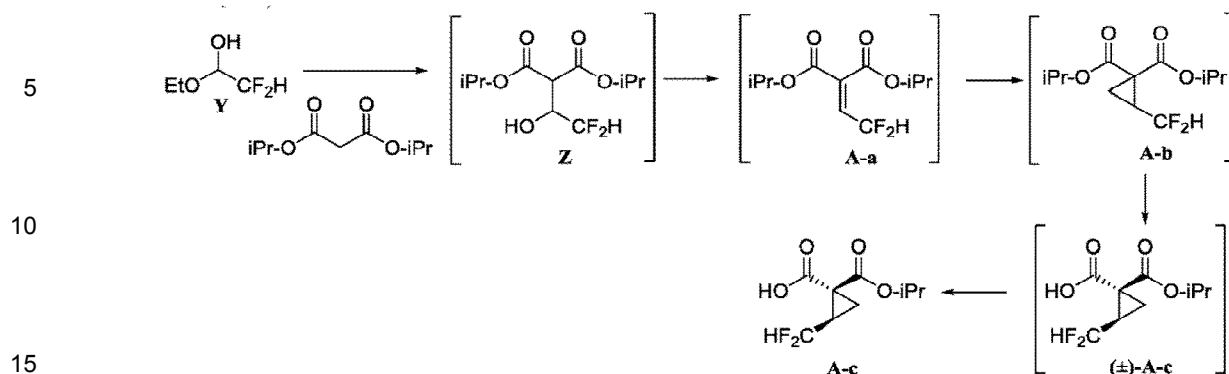
55



**Síntesis del ácido (1S, 2R)-2-(Difluorometil)-1-(isopropoxycarbonil)ciclopropano-1-carboxílico (Ac)**

[0273]

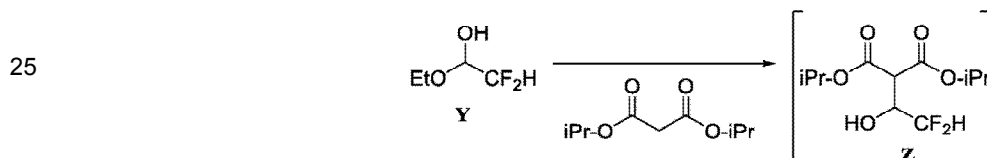
65



Síntesis del ácido (1*S*, 2*R*)-2-(difluorometil)-1-(isopropoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico (**B**)

### Paso 1: Síntesis del intermedio Z

[0274]



35

40

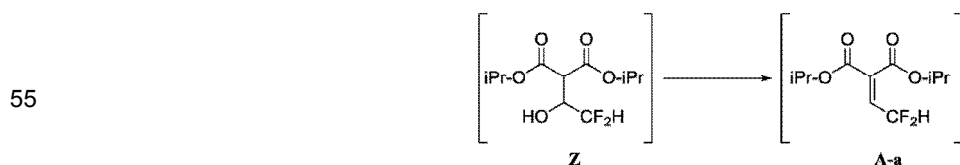
[0275] En un reactor se cargó difluoroacetaldehído etilo hemiacetal **Y** (100 g, 0,79 moles), ciclopentil metil éter (CPME, 500 ml, 5 ml/g) y malonato de diisopropilo (150 ml, 1 eq.). A la solución resultante, mantenida a aproximadamente 20°C, se añadió trietilamina (Et<sub>3</sub>N, 100 ml, 1 ml/g). La mezcla se calentó a aproximadamente 35°C y la agitación se continuó durante aproximadamente 20 horas. Al finalizar la reacción, se tomó una pequeña muestra de esta solución de CPME de alcohol **Z** y se lavó con 1M aq. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> hasta que el pH se redujo a ~ 7 seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de 0% a 25% de MTBE en hexanos para proporcionar una muestra limpia de alcohol **Z**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,275-1,30 (m, 12H), 3,63 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32-4,45 (m, 1H), 5,06-5,20 (m, 2H) y 5,93 (dt, J = 55,4 Hz) y 4,2 Hz). <sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -129,0 (m). LCMS: (m/z) 291,1 (M+Na), 269,1 (M+H).

45

[0276] También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden emplear otros disolventes etéreos (p. ej., THF, MeTHF o MTBE). Además, se pueden usar temperaturas que oscilan entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C. Además, se pueden emplear otras aminas orgánicas (p. ej., DIPEA) y análogos de éster de malonato (p. ej., metilo, etilo, bencilo y una variedad de otros ésteres).

### Paso 2: Síntesis del intermedio A-a a partir de Z:

50 [0277]



60

65

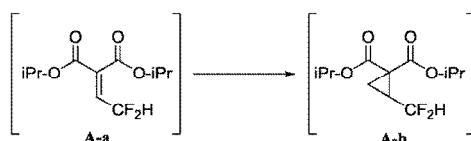
[0278] La mayor parte de la solución de CPME del alcohol **Z** se enfrió a aproximadamente 20°C, seguido de la adición de anhídrido acético (Ac<sub>2</sub>O, 200 ml, 2 ml/g) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 4,83 g, 0,05. eq.) que dio lugar a una exotermia hasta aproximadamente 50°C. La solución resultante se agitó durante aproximadamente 20 horas a aproximadamente 20°C. Una vez completada la reacción, 1M ac. Se añadió K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1,0 l, 10 ml/g) que dio lugar a una exotermia. Después de 15 minutos las capas se separaron. La capa de CPME se lavó con 1M aC. K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (500 ml, 5 ml/g), una mezcla de 1:1 (100 ml) 1 M aC. K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 1M ac. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y salmuera (500 ml, 5 ml/g). A la solución de CPME se añadió CPME (500 ml, 5 ml/g) y el volumen se redujo a ~ 400 ml (4 ml/g) mediante destilación al vacío. Se tomó una pequeña muestra de esta solución de olefina **A-a** de CPME y esta solución se

concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MTBE del 0% al 15% en hexanos para proporcionar una muestra limpia de olefina **A-a**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25-1,29 (m, 12H), 5,06-5,21 (m, 2H), 6,50 (dt,  $J = 54,6$  Hz y  $5,72$  Hz) y 6,67-6,75 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  RMN (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -114,4 (m). GCMS: (m/z) 251 (M+H).

[0279] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden emplear otros disolventes etéreos (p. ej., THF, MeTHF o MTBE) o disolventes no etéreos (p. ej., tolueno). Además, también se pueden usar bases orgánicas fuertes (p. ej., DBU). Además, pueden emplearse otros grupos activadores (p. ej., anhídrido tríflico, cloruro de mesilo o cloruro de tolueno sulfonilo) y temperaturas que oscilan entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ .

### Paso 3: Síntesis de A-b a partir de A-a:

[0280]



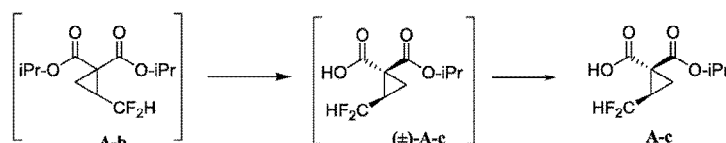
[0281] En un reactor se cargó yoduro de trimetilsulfoxonio ( $\text{Me}_3\text{SOI}$ , 200 g, 1,15 eq.), *tert*-butóxido de potasio ( $\text{KO}^t\text{Bu}$ , 97,5 g, 1,0 eq.) Y dimetilsulfóxido (DMSO, 500 mL, 5 mL/g). La suspensión resultante se agitó a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 4 horas, después de lo cual se formó una solución transparente. A esta solución de DMSO se le añadió lentamente la solución de CPME de olefina **C** a una velocidad tal que no excediera aproximadamente  $55^\circ\text{C}$ . La suspensión resultante se agitó durante la noche a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ . La temperatura se redujo a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ , seguido de la adición de 1M ac.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,0 L, 10 mL/g) que resultó en una exotermia. Después de 15 minutos las capas se separaron. A la capa orgánica se agregó CPME (400 ml, 4 ml/g) y 10% ac.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (500 ml, 5 ml/g). Las capas estaban separadas. La capa orgánica se lavó con agua (250 ml, 2,5 ml/g) seguido de la adición de CPME (200 ml, 2 ml/g) y la reducción del volumen a  $\sim 500$  ml ( $\sim 5$  ml/g) mediante destilación al vacío. A la suspensión resultante se le añadió carbón vegetal (5,0 g, 0,05 g/g). La suspensión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas seguido de un enjuague con CPME (200 ml, 2 ml/g). Se tomó una pequeña muestra de la solución de CPME de ciclopropano **A-b** y se concentró a sequedad al vacío y se analizó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MTBE del 0% al 15% en hexanos para proporcionar una muestra limpia de ciclopropano **A-b**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24-1,30 (m, 12H), 1,46-1,51 (m, 1H), 1,69-1,74 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 1H), 5,01-5,14 (m, 2H) y 5,68 (dt,  $J = 56,0$  Hz y  $5,1$  Hz).  $^{19}\text{F}$  RMN (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -114,1 (m). GCMS: (m/z) 223 (M+H). LCMS: (m/z) 287,1 (M+Na), 265,1 (M+H).

[0282] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden emplear mezclas de DMSO con otros solventes no próticos (p. ej., THF, MeTHF o MTBE) y temperaturas que varían de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ . Además, se puede usar una base fuerte, tal como NaH.

### Paso 4: Síntesis del A-c intermedio a partir de A-b:

*Síntesis del ácido (1S, 2R)-2-(Difluorometil)-1-(isopropoxycarbonil)ciclopropano-1-carboxílico (A-c)*

[0283]



[0284] La solución de CPME de ciclopropano **A-b** se diluyó con isopropanol (IPA, 800 ml) y el volumen se redujo a  $\sim 400$  ml mediante destilación al vacío. La solución resultante se enfrió a aproximadamente  $-3^\circ\text{C}$ , seguido de la adición de un 35% aq. Se añadió hidróxido de tetraetilamonio ( $\text{Et}_4\text{NOH}$ , 266 ml, 0,80 eq.) a una velocidad tal que no exceda de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió lentamente 1M ac. HCl (200 ml) a una velocidad tal que no excedió los  $5^\circ\text{C}$  seguidos de agua (400 ml). La temperatura se aumentó a aproximadamente  $15^\circ\text{C}$  y se añadió CPME (200 ml). Las capas estaban separadas. El pH de la capa acuosa se comprobó y demostró ser  $\sim 6,5$ . La capa de CPME se extrajo con 0,5 M ac.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 ml). Ambas capas acuosas se combinaron seguidas de la adición de HCl conc. Se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20 ml) que reduce el pH a  $\sim 2$ , luego se agregó CPME (400 ml) y se separaron las capas. La capa de CPME se extrajo dos veces con 0,5 M ac.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .



5 Ambas capas acuosas se combinaron y se acidificaron a pH ~ 2 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 ml.). A continuación se añadió CPME (500 ml). Las capas se separaron. La capa de CPME se lavó con agua (250 ml) seguido de la adición de CPME (400 ml). El volumen se redujo a ~ 500 ml por destilación al vacío. En este punto, se añadió carbón activado (5,0 g) y la suspensión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas, seguido de un enjuague con CPME (100 ml). El volumen se redujo de nuevo a ~ 500 ml por destilación al vacío. Se tomó una pequeña muestra de esta solución de CPME de medio éster/ácido (**±**)-**A-c** y se formó la sal de CPA. Los sólidos se obtuvieron por filtración. Los sólidos se suspendieron en CPME y 1M ac. NaOH. Después de que todos los sólidos se disolvieron, las capas se separaron. La capa ac. se acidificó con HCl conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a pH ~ 2 y un medio éster/ácido (**±**)-**A-c** se extrajo en CPME. Esta solución se concentró a sequedad al vacío para proporcionar una muestra limpia de medio éster/ácido (**±**)-**A-c**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 5H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,52-2,59 (m, 1H), 5,15-5,24 (m, 2H) y 5,80 (dt, J = 55,7 Hz y 6,3 Hz). <sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -111,9 (m). LCMS: (m/z) 443,0 (2M-H), 220,9 (M-H).

15 **[0285]** A la solución de semiéster/ácido (**±**)-**A-c** en CPME se añadió (R)-(+)-1-(4-metilfenil)etilamina (62,5 ml, 0,55 eq.) que dio lugar a una exotermia. A continuación, se agregaron semillas de **A-c** (100 mg) en heptano (20 ml) seguido de heptano (500 ml, 5 ml/g). Después de que la suspensión se espesara, la temperatura se aumentó a aproximadamente 50°C. Después de agitarse durante la noche, la temperatura se redujo a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 5 horas. A continuación, la temperatura se redujo de 0°C a 5°C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración y se enjuagaron con CPME al 33% en heptano (250 ml, 2,5 ml/g). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a aproximadamente 40°C hasta un peso constante para proporcionar la sal del semiéster/ácido ac. Este material se suspendió en CPME (500 ml, 10 ml/g) y se calentó a aproximadamente 70°C, momento en el que se obtuvo una solución transparente. Esta solución se enfrió a aproximadamente 65°C seguido de la adición de semillas. La suspensión resultante se enfrió a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 3 horas. La suspensión espesa resultante se mantuvo a aproximadamente 50°C durante la noche. La temperatura se redujo a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 4 horas, seguido de la disminución de la temperatura a 0°C a 5°C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos se obtuvieron por filtración seguido de un enjuague con CPME al 50% en heptano (100 ml). Los sólidos se secaron a aproximadamente 40°C en un horno de vacío hasta peso constante para proporcionar la sal de la mitad de éster/ácido ac. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,08-1,17 (m, 7H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,86-1,90 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 5,70 (dt, J = 56,3 Hz y 6,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H) y 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H). <sup>19</sup>F RMN (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -111,4 (m).

35 **[0286]** Ambos licores madre se combinaron y se extrajeron dos veces con 0,5 M ac. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 ml). Ambas capas acuosas se combinaron y se acidificaron con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 ml, 0,3 ml/g) a pH ~ 2 en una velocidad tal que no exceda de aproximadamente 30°C. Luego se añadió CPME (500 ml) y se separaron las capas. La capa de CPME se lavó con agua (250 ml). Luego se añadió CPME (600 ml) y el volumen se redujo a ~ 500 ml mediante destilación al vacío. Luego se añadió carbón vegetal (5,0 g) y la suspensión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas seguido de un enjuague con CPME (100 ml). El volumen del filtrado se redujo a ~ 500 ml mediante destilación al vacío. Luego se añadió (S)-(-)-1-(4-metilfenil)etilamina (51 ml, 0,45 eq.) que dio lugar a una exotermia. A la solución resultante se agregaron semillas (100 mg) seguidas de heptano (500 ml). Después de aproximadamente 1 hora, la suspensión resultante se calentó a aproximadamente 60°C. Después de aproximadamente 1,5 horas, la temperatura se redujo a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 1 hora. La suspensión resultante se mantuvo a aproximadamente 50°C durante la noche.

45 **[0287]** La temperatura se redujo a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 5 horas. La temperatura se redujo aún más a aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se enjuagaron con CPME al 33% en heptano (200 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a aproximadamente 40°C hasta un peso constante para proporcionar la sal del semiéster/ácido ac. Este material se suspendió en CPME (500 ml) y se calentó a aproximadamente 75°C, momento en el que se obtuvo una solución clara. Esta solución se enfrió a aproximadamente 65°C seguido de la adición de semillas. La suspensión resultante se enfrió a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 5 horas. La suspensión espesa resultante se mantuvo a aproximadamente 50°C durante la noche. Luego, la temperatura se redujo a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 4 horas, seguido de la disminución de la temperatura a 0°C a 5°C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos se obtuvieron por filtración, seguido de un enjuague con CPME al 50% en heptano (110 ml). Los sólidos se secaron a aproximadamente 40°C en un horno de vacío hasta peso constante para proporcionar la sal de la mitad de éster/ácido ac. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,08-1,17 (m, 7H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,86-1,90 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 5,70 (dt, J = 56,3 Hz y 6,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H) y 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H). <sup>19</sup>F RMN (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -111,4 (m).

60 **[0288]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otros disolventes alcohólicos que coincidan con el éster restante. Además, se pueden emplear otros hidróxidos solubles en IPA (p. ej., KOH) y catalizadores de transferencia de fase adicionales (p. ej., hidróxido de tetrabutilamonio). Además, se pueden usar otras aminas quirales que conducen a sales cristalinas del estereoisómero del producto correcto y temperaturas que varían de aproximadamente -20°C a aproximadamente 60°C.

## Síntesis de V-v a partir de A-c

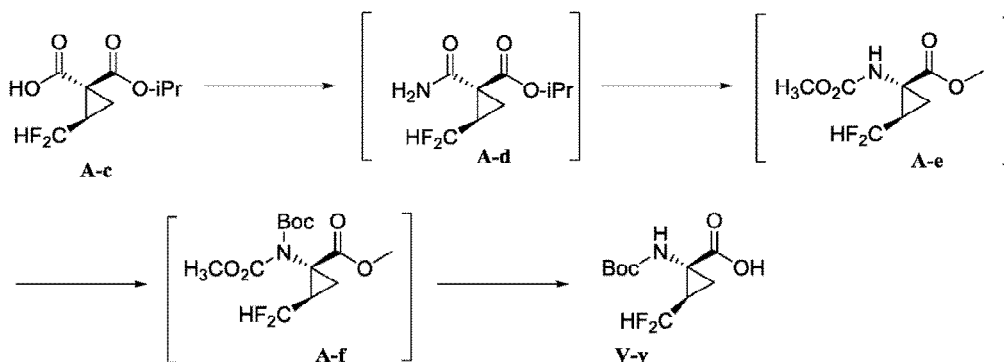
[0289]

5

10

15

20

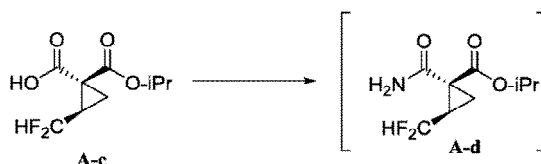


## Síntesis de A-d a partir de A-c

[0290]

25

30



[0291] La sal del semiéster/ácido **A-c** (35 g, 97,9 mmol) se suspendió en CPME (105 ml) y 1 M ac. HCl (105 mL). La suspensión resultante se agitó hasta el punto de que todos los sólidos se disolvieron. Las capas se separaron y la capa de CPME se lavó con 1M ac. HCl (35 ml) y salmuera (70 ml) seguido de secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentración al vacío. A la solución resultante se le añadió lentamente 1,1'-carbonilo-diimidazol (CDI, 19,9 g, 1,25 eq.) A una velocidad tal que controle la eliminación de gases. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora durante la cual se forma un precipitado. Siguió 28% aq. Se añadió hidróxido de amonio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ , 35 ml, 2,86 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, las capas se separaron y la capa de CPME se lavó con 0,5 M ac.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (105 ml), 0,5 M ac.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (105 ml) y salmuera (70 ml), respectivamente. La solución de CPME se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar una amida bruta de Ad. GCMS: 221 (M+).

[0292] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar disolventes etéreos (p. ej., THF, MeTHF o MTBE) y temperaturas que oscilan entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ . Además, se pueden usar otras fuentes de amoníaco (p. ej., amoníaco líquido). Además, se pueden emplear otros agentes activadores, como cualquier agente de acoplamiento peptídico (p. ej., T3P), o reactivo de cloración (p. ej., cloruro de tionilo).

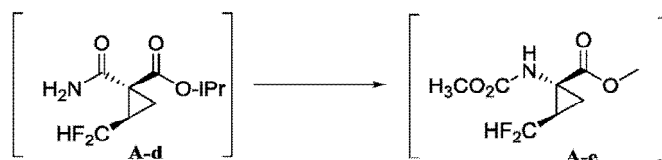
## Síntesis de A-e a partir de A-d

[0293]

50

55

60



[0294] La amida bruta **A-d** se recogió en metanol (MeOH, 262 ml, 7,5 ml/g) y se añadió ácido tricloroisocianúrico (TCCA, 8,65 g, 0,38 eq.) seguido de una adición lenta de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 35 ml, 2,4 eq.) A una velocidad tal que no exceda los  $40^\circ\text{C}$ . Después de aproximadamente 1 hora, la temperatura se aumentó a aproximadamente  $65^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 20 horas. A continuación, se eliminó el MeOH mediante destilación al vacío. El residuo se diluyó con acetato de isopropilo (IPAC, 175 ml) y 1 M ac.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (175 ml). Después de agitarse vigorosamente durante 15 minutos, los sólidos se eliminaron mediante

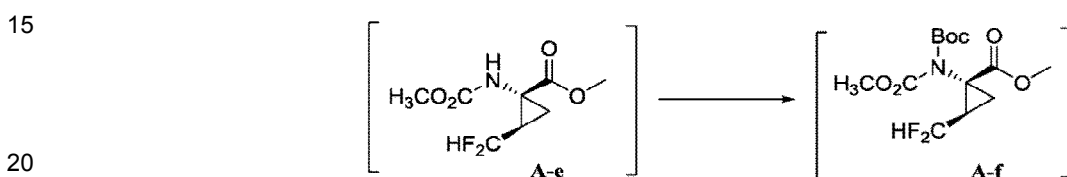
65

filtración a través de tierra de diatomeas seguido de un enjuague con IPAC (35 ml). Las capas del filtrado se separaron. La capa de IPAC se lavó con salmuera (70 ml, 2 ml/g) seguido de secado sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el carbamato **A-e**. GCMS: 223 (M+).

- 5 **[0295]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras mezclas metanólicas con disolventes no próticos (p. ej., THF, MeTHF o MTBE) y temperaturas que oscilan entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ . Además, se pueden usar otros reactivos halogenantes (p. ej., cloro, bromo, NBS o NCS) y bases orgánicas con fuerte impedimento (p. ej., DIPEA).

10 **Síntesis de A-f a partir de A-e:**

**[0296]**

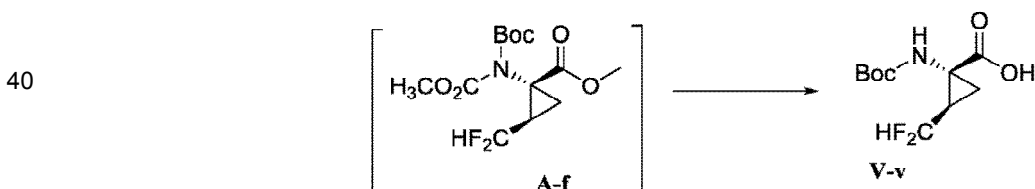


- 25 **[0297]** El residuo que contenía carbamato crudo **A-e** se recogió en acetato de isopropilo (70 ml) seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ , 21,4 g, 1,0 eq.) y DMAP (598 mg, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío para proporcionar bis-carbamato **A-f**. GCMS: 257 (M-tBu), 223 (M-Boc).

- 30 **[0298]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar disolventes no próticos (p. ej., THF, MeTHF, MTBE o tolueno) y temperaturas que varían de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ . Además, se pueden emplear bases orgánicas impedidas (p. ej., DIPEA).

**Síntesis de V-v a partir de A-f**

35 **[0299]**



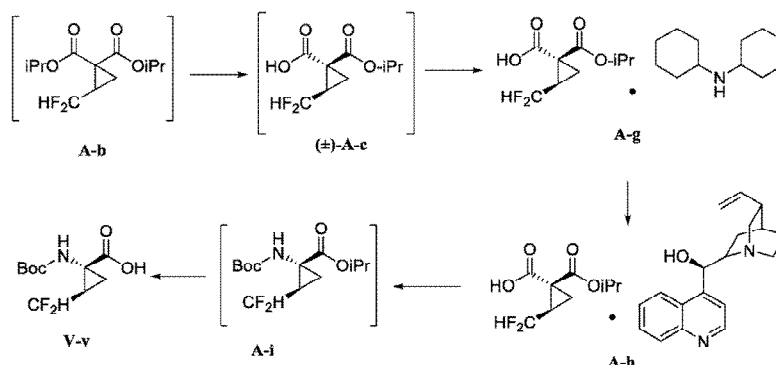
- 50 **[0300]** El residuo que contenía bis-carbamato **A-f** se recogió en IPA (100 ml, 2,5 ml/g) seguido de la adición de 2M ac. KOH (100 ml). Después de agitarse durante la noche, 2M ac. HCl (100 ml) se añadió seguido de CPME (100 ml). Las capas estaban separadas. La capa de CPME se extrajo dos veces con 1M ac. NaOH (35 ml). Ambas capas acuosas se combinaron seguido de la adición de IPA (70 ml) y 1 M ac. HCl (70 ml). Después de agitarse durante la noche, la suspensión resultante se filtró y los sólidos (**V-v** racémico) se lavaron con un 50% ac. IPA (35 ml). El filtrado se extrajo con IPAC (100 ml). La capa de IPAC se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se recogió en heptano y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se recogió en THF (25 ml) y 1 M ac. NaOH (25 ml) seguido de la adición de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (21,4 g, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A la mañana siguiente se agregaron IPAC (25 ml) y agua (25 ml). Las capas estaban separadas. La capa de IPAC se extrajo con 0,5 M ac.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,5 mL). Ambas capas acuosas se combinaron y se añadió IPAC (25 ml) seguido de acidificación con 1M ac. HCl a  $\text{pH} \sim 2$ . Las capas se separaron. La capa de IPAC se lavó con agua (25 ml). A continuación, la capa de IPAC se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se recogió en IPAC (10 ml) y se añadieron lentamente hexano (200 ml). La suspensión resultante se agitó durante unas pocas horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se enjuagaron con hexano y se secaron a aproximadamente  $40^\circ\text{C}$  en un horno de vacío para proporcionar **V-v** (6,8 g).

- 60 **[0301]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otros disolventes alcohólicos (p. ej., Metanol o etanol) y temperaturas que varían de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ . Además, se pueden emplear otras fuentes de hidróxido (p. ej., LiOH o hidróxido de tetrabutilamonio).

[0302] En el segundo esquema alternativo, el **A-b** racémico se hidrolizó selectivamente a ( $\pm$ )-**A-c** racémico. Este mono ácido ( $\pm$ )-**A-c** se sometió a formar una sal **A-g** con dicitclohexilamina. Esta sal fue luego preparada y sometida a una resolución clásica mediante la conversión a la sal de cinconidina **A-h**. El reordenamiento de Curtius de **A-h** seguido de hidrólisis produjo el intermedio **V-v** que luego se convirtió a **XII** como se muestra en el esquema anterior.

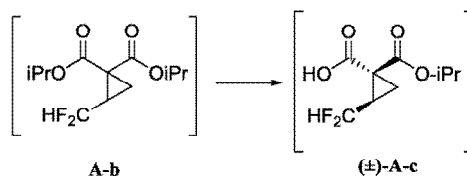
#### Segundo esquema alternativo para V-v intermedio utilizado para sintetizar XII

[0303]



#### Hidrólisis de A-b a ( $\pm$ )-A-c

[0304]



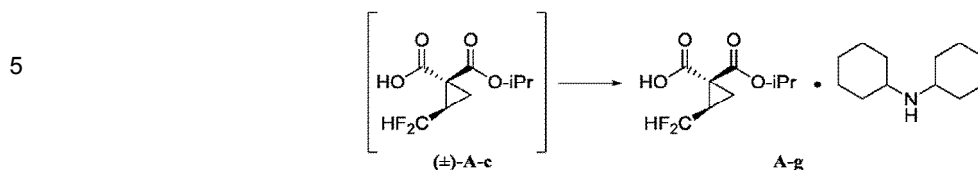
[0305] En la solución de **A-b** se cargó isopropanol (250 ml) y la solución se enfrió entre aproximadamente  $-15$  y aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$ . A esto se le añadió hidróxido de tetraetilamonio (35% en peso en  $\text{H}_2\text{O}$ , 365,2 g, 0,88 moles, 2,2 equiv.) Durante al menos aproximadamente dos horas, manteniendo una temperatura por debajo de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de agitarse entre aproximadamente  $-15$  y aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 12 horas hasta la finalización de la reacción, se agregaron tolueno (250 ml) y agua (200 ml), manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ . Esta mezcla se agitó a aproximadamente  $-5$  a  $0^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 15 minutos, luego se calentó a aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ . Esta mezcla se agitó a aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 15 minutos, y las fases se dejaron separar durante 30 minutos.

[0306] La capa acuosa se transfirió a un segundo reactor y se añadió tolueno (150 ml). Esta mezcla se agitó a aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 15 minutos, y las fases se dejaron separar durante aproximadamente 30 minutos. Las fases se dividieron y se añadió tolueno (400 ml) a la capa acuosa. La mezcla se enfrió a aproximadamente  $10^{\circ}\text{C}$ , y 50% ac. Se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (aprox. 20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente  $15^{\circ}\text{C}$  hasta que se alcanzó aproximadamente el pH 2-3. Esta mezcla se agitó a aproximadamente  $10^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 15 minutos, y las fases se dejaron separar durante aproximadamente 30 minutos. La capa orgánica se ensayó y el volumen se redujo de aproximadamente 550 ml a 80 ml mediante destilación al vacío a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $45^{\circ}\text{C}$  para proporcionar **A-c**.

[0307] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otras bases (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetrapropilamonio, fosfato dibásico de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio). Además, pueden emplearse otros disolventes (p. ej., ciclopentil metil éter, metil *tert*-butilo éter, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, *tert*-butanol). Además, se pueden usar temperaturas que oscilan entre aproximadamente  $-15^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$ .

#### Síntesis de A-g a partir de ( $\pm$ )-A-c

## [0308]



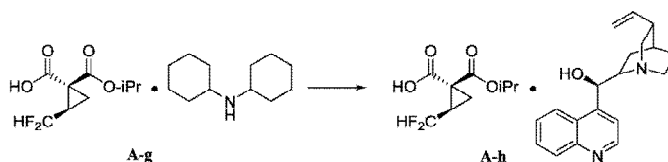
[0309] A la solución de tolueno anterior se le añadió tolueno (54 ml). Luego, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 40°C, se añadió diciclohexilamina (26,2 g, 140 mmol, 0,36 equiv.). La mezcla se calentó a 75°C hasta que se logró la disolución. La mezcla se enfrió a aproximadamente 65°C para permitir la cristalización, luego se agitó a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 30 minutos, luego se enfrió a aproximadamente 0°C durante tres horas. La suspensión se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente dos horas, luego se filtró. La torta del filtro se lavó tres veces con 10:1 de heptano: tolueno (20 ml) y los sólidos se secaron a aproximadamente 40°C al vacío para proporcionar **A-g**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18-1,26 (m, 12H), 1,28-1,33 (m, 1H), 1,39-1,48 (m, 5H), 1,65 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 12 Hz, 4H), 1,99 (d, J = 11,6Hz, 4H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,95 (tt, J = 8 Hz y 3,6, <sup>2</sup>H), 5,03 (septeto, J = 6 Hz, 1H), 5,63 (td, J = 56,4 y 5,6, 1H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -113 (ddd, J = 2326 Hz, 285 Hz y 8,3 Hz).

[0310] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden emplear otros disolventes (p. ej., diclorometano, cloroformo, clorobenceno, metil *tert*-butilo éter, ciclopentil metil éter, 2-metiltetrahidrofurano, hexanos, ciclohexano).

[0311] También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden emplear otros disolventes (p. ej., diclorometano, cloroformo, clorobenceno, MTBE, ciclopentil metil éter, 2-metiltetrahidrofurano, hexanos, ciclohexano).

### 30 Síntesis de A-h a partir de A-g

## [0312]



[0313] Se cargó **A-g** sólido (444,8 g, 1,10 moles) en un reactor de 5 l bajo N<sub>2</sub>. A esto se le añadió metilisobutilo cetona (MIBK, 2200 L) seguido de 1 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2200 ml), y las capas se agitaron durante aproximadamente 15 minutos y se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (1 l). Concentre los contenidos de la reacción destilando ~ 500 ml de disolvente (incluido H<sub>2</sub>O). La solución se filtró a través de tierra de diatomeas.

[0314] Se añadió cinchonidina (304,5 g, 1,03 moles, 1,0 equiv.) Al reactor, junto con MIBK (2500 ml). A esta suspensión se le añadió la solución MIBK de (±)-**A-c** (en 2000 ml de MIBK). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50°C. Se añadió **A-h** (534 mg, 0,1% en peso) como semilla, luego la mezcla se trató con el siguiente programa de temperatura: aproximadamente 50°C durante aproximadamente 1 h, se calentó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos, se envejeció a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 3 horas, enfriado a aproximadamente 58°C durante aproximadamente 4 horas, enfriado a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 horas, enfriado a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 2 horas, enfriado a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 2 horas, Mantenido a unos 20°C durante aproximadamente 2 horas. La suspensión se filtró. La torta se lavó con MIBK (400 ml). El material se secó en un horno de vacío.

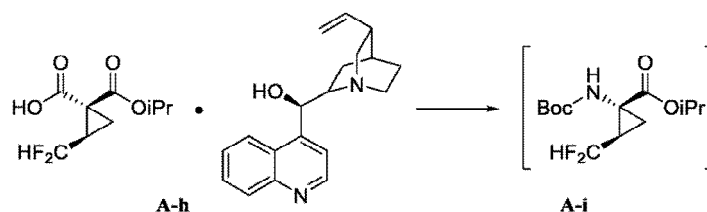
[0315] Los sólidos resultantes se agregaron a un reactor de 5 l bajo N<sub>2</sub>, seguido de MIBK (1438 ml, 7V) y metanol (144 ml, 0,7V). La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 60°C para lograr una solución. luego se siembra con 0,1% en peso **A-h**. La suspensión ligera se mantuvo a aproximadamente 60°C durante aproximadamente tres horas, luego se sometió a enfriamiento parabólico a aproximadamente 20°C y se mantuvo a aproximadamente 20°C durante aproximadamente cinco horas. A continuación, se añadió MIBK (200 ml, IV) y la suspensión se destiló a vacío hasta aproximadamente 6,5-7V para eliminar MeOH. Una vez que el contenido de MeOH fue inferior al 0,5%, la suspensión se enfrió a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 2,5 horas y se mantuvo a aproximadamente 5°C durante aproximadamente una hora. La suspensión se filtró y la torta se lavó tres veces con MIBK (150 ml, 0,7 V). El material se secó en un horno de vacío para proporcionar **A-h**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, J = 6 Hz, 7H), 1,41-1,45 (m, 1H), 1,52 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,60 (bS, 1H), 3,03 (td, J = 13,6 Hz y 4,4 Hz 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,33 (dt, J = 10,4 Hz y 3,2 Hz, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,98-5,00 (m, 1H), 5,08 (septeto, J = 6,4 Hz, 1H), 5,48-5,55 (m, 1H), 5,69 (td, J = 56,8 Hz y 5,2 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (d, 4,4 Hz, 1H), 7,92 (d, 8,4Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8-113 (ddd, J = 2435 Hz, 286 Hz y 7,1 Hz).

[0316] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., pueden emplearse otros ácidos (p. ej., ácido sulfúrico) y otros disolventes (p. ej., acetato de isopropilo, MTBE).

## 10 Reordenación de Curtius de A-h a A-i

### [0317]



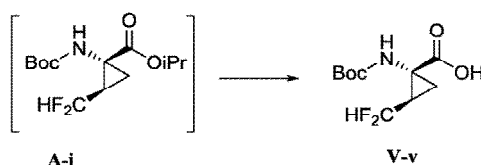
[0318] En un recipiente de reacción, se cargó A-h (200 g, 387 mmol) y 15% ac. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (800 ml, 4 ml/g). A la suspensión resultante se le añadió MTBE (400 ml, 2 ml/g) y se observó una exotermia de aproximadamente 22°C a aproximadamente 25°C. En aproximadamente 5 minutos se disolvieron todos los sólidos. Después de aproximadamente 15 minutos, se interrumpió la agitación y se dejó que las capas se separaran durante aproximadamente 10 minutos. Se eliminó la capa inferior (~ 880 ml; pH ~ 2,5; capa acuosa 1). Se reanudó la agitación, seguido de la adición de agua (400 ml, 2 ml/g). La agitación se interrumpió después de aproximadamente 15 minutos y las capas se dejaron separar durante aproximadamente 10 minutos. La capa inferior (~ 400 mL; ph ~ 2,5; ac. capa 2) se eliminó. Se reanudó la agitación, seguido de la adición de tolueno (400 ml, 2 ml/g). El volumen se redujo a vacío hasta 300 ml (1,5 ml/g; 40 torr, temperatura de la camisa hasta aproximadamente 50°C ~ 575 ml de destilado; destilado 1). El KF se comprobó y se consideró aceptable (32 ppm; <100 ppm).

[0319] En un recipiente de reacción, se cargó DMAP (94,5 g, 774 mmol, 2 equiv.) y tolueno (300 ml, 1,5 ml/g) seguido de DPPA (125 ml, 581 mmol, 1,5 eq.). La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 85°C. El producto turbio en solución de tolueno se filtró con pulimento en la suspensión caliente de DMAP/DPPA a una velocidad tal para mantener la temperatura entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 100°C. A esto le siguió un enjuague con tolueno (100 ml, 0,5 ml/g). Una vez completada la adición, los contenidos de la reacción se enfriaron a aproximadamente 80°C a aproximadamente 83°C. Se añadió tBuOH (65,5 ml, 774 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se envejeció durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20°C, seguido de la adición de agua (400 ml, 2 ml/g), lo que dio lugar a una exotermia hasta aproximadamente 23°C. La agitación se interrumpió después de aproximadamente 15 minutos y las capas se dejaron separar durante aproximadamente 15 minutos. Se eliminó la capa inferior (~ 600 ml, pH ~ 9; capa ac. 3). Se reanudó la agitación y se añadió agua (200 ml, 1 ml/g). Después de aproximadamente 10 minutos, se interrumpió la agitación y se dejó que las capas se asentaran durante aproximadamente 10 minutos. Se eliminó la capa inferior (~ 200 ml, pH ~ 9; capa acuosa 4). Se reanudó la agitación y se redujo el volumen a 300 ml (1,5 ml/g) mediante destilación. La solución resultante se enfrió a aproximadamente 20°C.

[0320] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., pueden emplearse otros ácidos (p. ej., ácido sulfúrico) y otras bases (p. ej., diisopropiletilamina, trietilamina). Además, se pueden usar temperaturas que oscilan entre aproximadamente 70°C y 100°C.

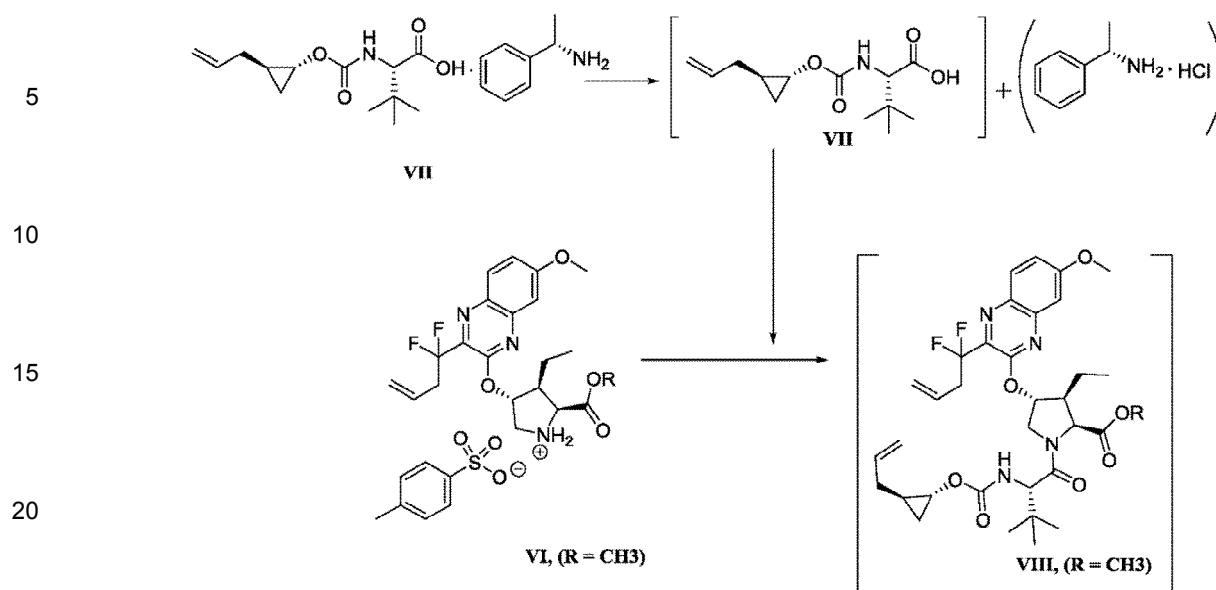
## 55 Hidrólisis de A-i a V-v

### [0321]



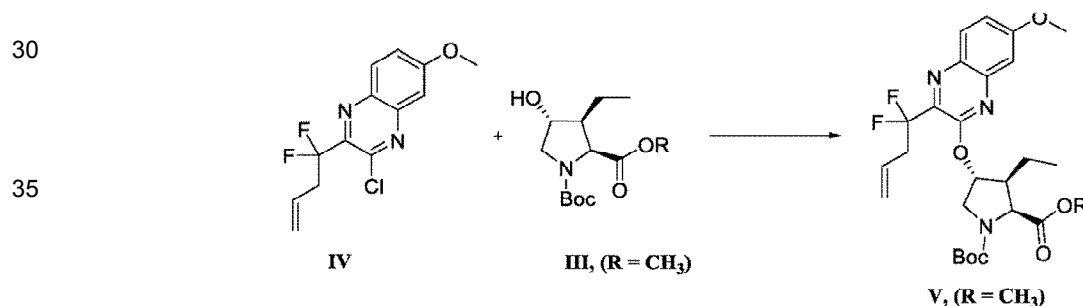
[0322] En un recipiente de reacción se cargaron MeOH (300 ml, 1,5 ml/g) y KOH en polvo (43,4 g, 774 mmol, 2





25 II. Reacción de S<sub>N</sub>Ar de IV con III (R = CH<sub>3</sub>) para formar V (R = CH<sub>3</sub>)

[0328]



45

50

55

[0329] En un reactor que contenía III (R = CH<sub>3</sub>) (1,00 equivalente) en *N,N*-dimetilacetamida (6 volúmenes) se cargó IV (1,00 equivalente) y carbonato de cesio (1,20 equivalentes) en atmósfera de nitrógeno. La reacción heterogénea se calentó a aproximadamente 100 a 110°C con agitación. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió luego a aproximadamente 20°C y se cargó MTBE (10 volúmenes). La mezcla resultante se lavó dos veces con agua (6 volúmenes) y el disolvente de MTBE se intercambió con isopropanol (6 volúmenes) mediante destilación al vacío. La solución se calentó luego a aproximadamente 60°C y se añadió lentamente agua (3 volúmenes) durante aproximadamente 1,5 horas. Una vez que se completó la adición, la mezcla se mantuvo a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos. Luego se cargó una pequeña cantidad de V (R = CH<sub>3</sub>) (1-2% p/p) después de lo cual la temperatura se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Los contenidos se envejecieron luego durante al menos aproximadamente 12 horas, después de lo cual la suspensión se filtró sobre el filtro apropiado. La torta húmeda se lavó con 2:1 de isopropanol/agua (3,5 volúmenes), seguido de dos lavados con agua (3,5 volúmenes) y se secó en horno al vacío a aproximadamente 40 a 45°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93-7,90 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 5,44-5,38 (m, 1H), 5,25-5,21 (m, 2H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,44-1,43 (m, 9H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,10-1,06 (m, 3H). LCMS (M+1): 521,97.

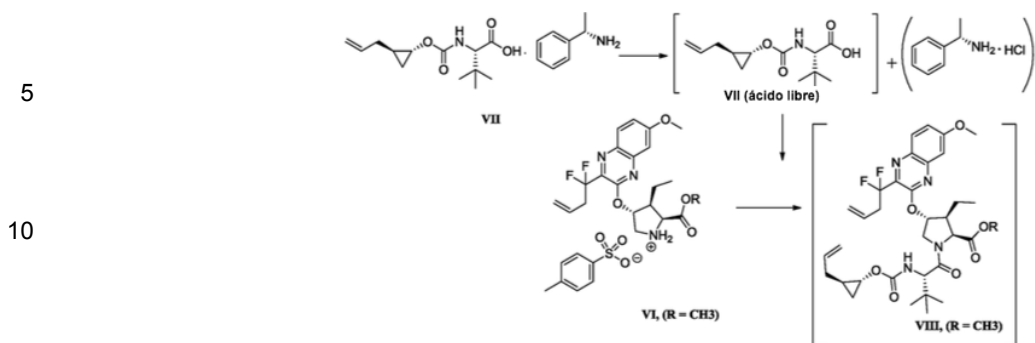
60

65

[0330] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., otras bases inorgánicas (p. ej., carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), *tert*-butóxido de potasio (KO-*t*Bu), litio-*tert*-butóxido (LiO-*t*Bu), magnesio-*tert*-butóxido (Mg(O-*t*Bu)<sub>2</sub>), *tert*-butóxido de sodio (NaO-*t*Bu), hidruro de sodio (NaH), hexametildisilazida de potasio (KHMDS), fosfato de potasio (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), hidróxido de potasio (KOH), o hidróxido de litio (LiOH) o bases orgánicas (p. ej., DABCO, o DBU). Además, disolventes apróticos (p. ej., *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N*-metilo-2-pirrolidinona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo (MeCN) o acetona), se agregaron solventes apróticos con pequeñas cantidades de agua. Se pueden usar éteres (p. ej., tetrahidrofurano (THF), o 1,4-dioxano) o tolueno en presencia de catalizador de transferencia de fase. Además, otros aditivos (p. ej., bromuro de tetra-*n*-butilamonio (TBAB), yoduro de tetra-*n*-butilamonio (TBAI), cloruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAC1), yoduro de sodio (NaI) o tetra-*n*-butilfosfonio Se pueden usar bromuro (TBPB) y temperaturas

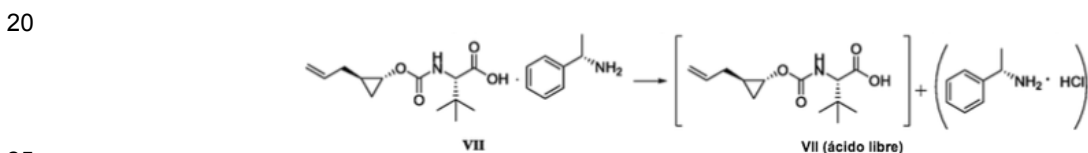






I. Rotura de sal de VII para proporcionar ácido libre VII

[0336]

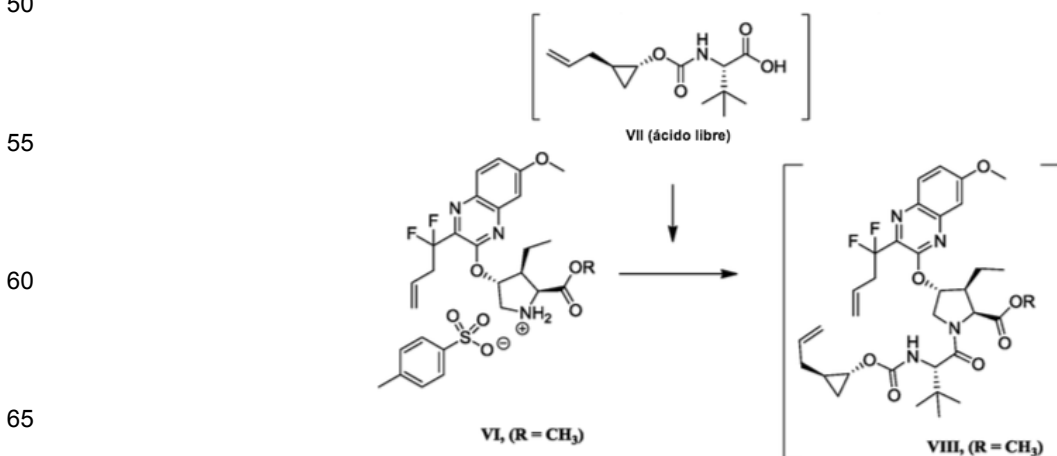


[0337] Se combinó VII (33,0 g, 87,6 mmol, 1,0 equivalentes) con MTBE (198 ml, 6,0 volúmenes) y la suspensión resultante se agitó. Se cargó una solución de ácido clorhídrico concentrado (33 ml, 1,0 volumen) y agua (165 ml, 5,0 volúmenes) en la suspensión a una velocidad que mantuvo una temperatura de reacción de aproximadamente 15 a 25°C. Cuando se añadió el ácido, la suspensión se convirtió en una solución bifásica. La mezcla de reacción resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 15 a 25°C. La agitación se detuvo y las capas se separaron durante aproximadamente 15 minutos antes de retirar la capa acuosa. Se añadió agua (330 ml, 10 volúmenes) al orgánico y se agitó durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 15 a 25°C. La agitación se detuvo y las capas se separaron durante aproximadamente 15 minutos antes de retirar la capa acuosa. Se añadió agua (330 ml, 10 volúmenes) al orgánico y se agitó durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 15 a 25°C. La agitación se detuvo y las capas se separaron durante aproximadamente 15 minutos antes de retirar la capa acuosa. Una solución de 10 wt. Se añadió% de cloruro de sodio en agua (300 ml, 9 volúmenes) al orgánico y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 15 a 25°C. La agitación se detuvo y las capas se separaron durante aproximadamente 15 minutos antes de retirar la capa acuosa. La capa orgánica resultante se concentró luego al volumen mínimo y se diluyó con dimetilformamida (297 ml, 9,0 volúmenes). Se eliminó la solución final y se filtró mediante pulido.

[0338] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otros ácidos (p. ej., ácido sulfúrico o ácido fosfórico). Además, se pueden usar otros disolventes orgánicos (p. ej., metilo-THF o acetato de etilo).

II. Acoplamiento de amida de VI (R = CH<sub>3</sub>) y VII (ácido libre) para proporcionar VIII (R = CH<sub>3</sub>)

[0339]



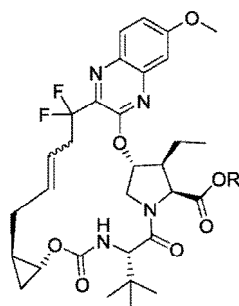
[0340] **VII** (ácido libre) (40,0 g; 67,4 mmol; 0,77 eq.), EDC · HCl (16,8 g, 87,6 mmol, 1,0 eq.) y HOBt monohidrato (13,4 g, 87,6 mmol, 1,0 eq) fueron combinados en un recipiente de reacción. La **VII** preparada previamente (ácido libre) en solución de DMF se cargó a los sólidos, se enjuagó con DMF (39,6 ml, 1,2 vol) y se agitó para formar una solución. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0 a 10°C antes de cargar NMM (19,3 ml, 175 mmol, 2,0 eq.). El contenido se agita a aproximadamente 0 a 10°C durante no menos de aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó luego a aproximadamente 15 a 25°C y se agitó hasta que se completó la reacción mediante análisis por LC. Una vez completada la reacción, se cargó tolueno (429 ml, 13 volúmenes) en el reactor y la temperatura se ajustó a aproximadamente -5 a 5°C. El agua (198 ml, 6 volúmenes) se cargó lentamente para mantener una temperatura de reacción entre aproximadamente 0 y 25°C. Después de que se completó la adición de agua, los contenidos se ajustaron a aproximadamente 15 a 25°C. La agitación se detuvo y los contenidos se asentaron durante no menos de 15 minutos antes de retirar la capa acuosa. Una solución de carbonato de potasio (20,6 g, 149 mmol, 1,7 equivalentes) en agua (181 ml, 5,5 volúmenes) se cargó en la fase orgánica y la solución resultante se dejó agitar durante aproximadamente 15 minutos antes de que la agitación se detuviera y el contenido se dejó reposar durante unos 15 minutos. Se eliminó la capa básica acuosa. Se cargó agua (181 ml, 5,5 volúmenes) a la fase orgánica y se agitó durante aproximadamente 15 minutos antes de que la agitación se detuviera y los contenidos se dejaron sedimentar durante aproximadamente 15 minutos. Se eliminó la capa básica acuosa. La fase orgánica se repartió de nuevo entre agua (181 ml, 5,5 volúmenes) y se agitó durante aproximadamente 15 minutos antes de que la agitación se detuviera y los contenidos se dejaron sedimentar durante aproximadamente 15 minutos. Se eliminó la capa básica acuosa. Una solución de cloruro de sodio (20,5 g; 350 mmol 4,00 equivalentes) en agua (181 ml; 5,5 volúmenes) se cargó al orgánico y se agitó durante aproximadamente 15 minutos antes de que se detuviera la agitación y los contenidos se sedimentaran durante aproximadamente 15 minutos. La capa ácida acuosa se eliminó. El extracto orgánico se concentró a un volumen de agitación mínimo y se eliminó y se filtró con el pulido.

[0341] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19-7,34 (m, 3H), 6,09 - 5,78 (m, 2H), 5,55 - 5,21 (m, 3H), 5,06 (dd, J = 32,9, 13,4 Hz, 2H), 4,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 10,7, 6,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,11 - 3,92 (s, 3H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,85 (d, J = 28,1 Hz, 3H), 3,78- 3,70 (m, 1H), 3,37 - 3,17 (m, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,18- 2,06 (m, 1H), 1,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,63 (dd, J = 14,4, 7,3 Hz, 1H), 1,48 (dd, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H), 0,84 (s, 1H), 0,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H). LC/MS: m/z = 659.

[0342] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden emplear otros agentes de acoplamiento (p. ej., 1-hidroxi-7-azabenzotriazol) y base (p. ej., piridina, morfolina o imidazol). Además, se pueden usar otros disolventes orgánicos (p. ej., dimetilacetamida o acetonitrilo).

### E. Síntesis del compuesto de fórmula IX (R = CH<sub>3</sub>)

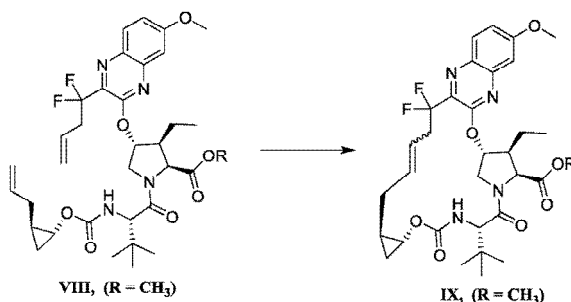
#### [0343]



IX, (R = CH<sub>3</sub>)

Metátesis de cierre de anillo de **VIII** (R = CH<sub>3</sub>) para proporcionar **IX** (R = CH<sub>3</sub>):

#### [0344]

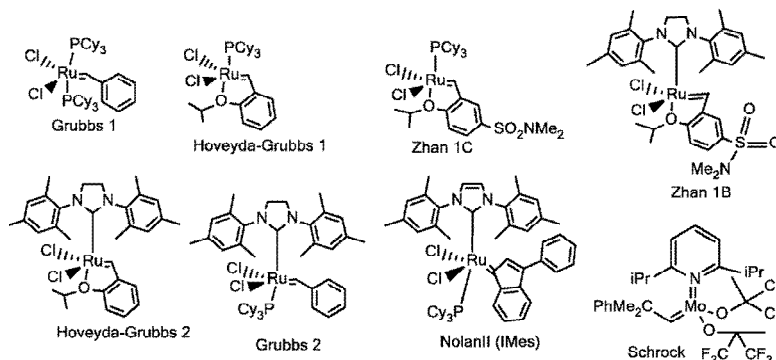


VIII, (R = CH<sub>3</sub>)

IX, (R = CH<sub>3</sub>)

[0345] Se combinaron VIII ( $R = CH_3$ ) (33 g de una solución al 14,3% en peso en tolueno, 7,1 mmol, 1,00 equivalentes) y tolueno (27 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo (110°C) y mantenido a temperatura de reflujo durante aproximadamente 3 a 5 horas. Por separado, se cargó tolueno (20 ml) en un recipiente de reacción y se desgasificó vigorosamente. Se cargó catalizador Zhan 1B (173 mg, 0,24 mmol, 0,033 equivalentes) y la mezcla se agitó a aproximadamente 20 a 25°C durante aproximadamente 60 minutos para obtener una solución homogénea. La solución de tolueno del catalizador de Zhan se añadió a la solución de tolueno en reflujo de VIII ( $R = CH_3$ ) durante aproximadamente 2 horas, manteniendo una temperatura de reacción de aproximadamente 111°C. Una vez completada la reacción, la reacción se enfrió a aproximadamente 20°C y se cargaron 9,4 gramos (2S) de gel de sílice. La suspensión se agitó vigorosamente durante aproximadamente 4 horas y luego se filtró. El reactor y el filtro se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 32 ml) y el filtrado se concentró a un volumen del 50% (aproximadamente 11 volúmenes). A esta solución se cargaron 2,4 gramos de carbón activado (0,5S). La suspensión se agitó vigorosamente durante aproximadamente 4 horas y luego se filtró. El reactor y el filtro se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 16 ml) y el filtrado se intercambió con disolvente a 5 volúmenes de acetato de isopropilo y se usó directamente en la siguiente etapa.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02- 3,95 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,49 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 4H), 1,06 (s, 9H), 1,00-0,93 (m, 2H), 0,50 (m, 1H). LCMS: m/z = 631,02.

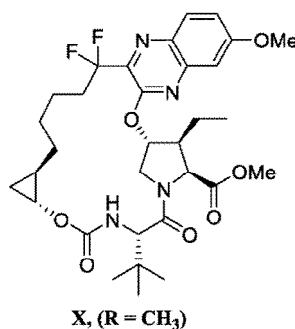
[0346] También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., otros catalizadores basados en rutenio, Grubbs-Hoveyda, imidazol saturado e insaturado y catalizadores basados en fosfina, así como catalizadores basados en molibdeno, y sus variantes (para una lista representativa, no exhaustiva, ver a continuación, donde Cy es ciclohexilo, Me es metilo, Ph es fenilo e iPr es isopropilo).



[0347] Además, se pueden emplear otros promotores (p. ej., ácido acético, benzoquinonas, CuI, CsCl o Ti (Oi-Pr)<sub>4</sub>, etileno, o condiciones de promoción (p. ej., irradiación con microondas). Además, se pueden usar temperaturas que oscilan entre aproximadamente 40°C y 110°C. Otros disolventes, como halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o hexafluorobenceno), orgánicos (p. ej., benceno, THF, metilo-*terc*-butilo éter, ciclopentil metil éter, acetato de etilo, n-heptano), dimetilcarbonato, dimetilformamida, acetonitrilo), o alcoholes (p. ej., metanol, isopropanol).

#### F. Síntesis del compuesto de fórmula X ( $R = CH_3$ )

[0348]

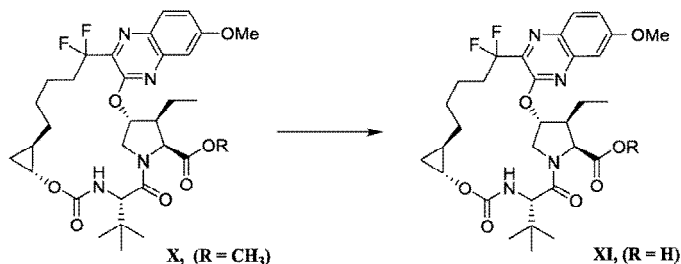


Hidrogenación de IX ( $R = CH_3$ ) para proporcionar X ( $R = CH_3$ ):



5

10



15

20

25

30

**[0355]** A la solución de **X** (R = CH<sub>3</sub>) en IPA (7 volúmenes) a aproximadamente 30°C bajo N<sub>2</sub>, se agregó una solución de LiOH acuoso durante aproximadamente 5 a 10 minutos (1 M, 2,3 eq). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de aproximadamente 40°C y se agitó. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió MTBE (8 volúmenes). La mezcla resultante se acidificó a pH 3 con 1M HCl. La capa acuosa se retira y la capa orgánica se enjuaga dos veces con NaCl acuoso al 10%. Se agrega tierra de diatomeas (0,1 S) y la suspensión resultante se filtra, aclarando con MTBE adicional. El MTBE se elimina por destilación al vacío y los sólidos resultantes se disuelven en 5 volúmenes de etanol y 5 volúmenes de heptano a aproximadamente 60 a 65°C. La solución se enfría luego a aproximadamente 45 a 50°C y se siembra con una suspensión de XI en etanol/heptano (0,005S). Después de agitarse durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 45°C, la suspensión se enfría a aproximadamente 15°C durante aproximadamente 10 horas. Se añaden 5 volúmenes adicionales de heptano durante aproximadamente 1 hora. **XI** se aisló mediante filtración al vacío y se enjuagó con 5 volúmenes de 1:9 de EtOH: heptano. Los sólidos resultantes se secan en un horno de vacío a aproximadamente 40°C hasta peso constante. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,9, 4,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,8-1,3 (m, 6H), 1,25-1,15 (m, 3H), 1,0 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,63, 171,64, 162,06, 157,49, 153,37, 142,42, 139,12 (dd, JCF = 30,6, 25,8 Hz), 133,06, 130,44, 120,1 (t, JCF = 245 Hz), 119,93, 105,31, 77,45, 61,66, 59,49, 55,74, 54,98, 51,92, 46,52, 36,42 (t, JCF = 25,0), 34,91, 30,35, 27,74, 26,19, 21,53, 19,99, 18,34, 12,06, 11,33.

35

40

45

**[0356]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., carbonatos (p. ej., carbonatos de litio, sodio o cesio), hidruros metálicos (p. ej., hidruro de sodio o hidruro de potasio), alcóxidos (p. ej., metóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio, *tert*-butóxido de litio, *tert*-butóxido de potasio, o alcóxidos de tetraalquilamonio), hidróxidos (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxidos de estaño o hidróxidos de tetraalquilamonio), o bases de aminas (p. ej., DBU). Además, se pueden usar ácidos próticos (p. ej., ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido p-tolueno sulfónico o ácidos con soporte sólido), ácidos de Lewis (p. ej., trifluoruro de boro), sales metálicas, complejos metálicos o donantes de enlaces de hidrógeno. Además, los solventes próticos polares, que incluyen agua, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, neopentil acoholes, glicoles y combinaciones de estos con agua), solventes apróticos polares, (p. ej., dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o combinaciones de estos con agua), o líquidos iónicos (p. ej., hexafluorofosfato de 3-metilimidazolio).

#### H. Síntesis del compuesto de fórmula I a partir de X (R = CH<sub>3</sub>)

50

**[0357]** La síntesis del compuesto de fórmula I a partir de X fue similar a la descrita en la publicación de EE.UU. N° 2014-0017198. **X** (R = CH<sub>3</sub>) se hidrolizó para formar **XI** (R = H) que se acopló con **XII** para formar **I**.

#### Ruta alternativa con t-butilo éster en Prolina

55

**[0358]** Un esquema alternativo que emplea el éster t-butílico de la porción de prolina como se usó en la publicación de EE.UU. N° 2014-0017198, pero con los nuevos homólogos de ruta RCM de las porciones de prolina y ciclopropilo-leucina. El grupo *tert*-butilo se puede eliminar mediante tratamiento ácido después de la etapa de hidrogenación.

60

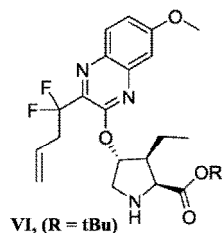
#### Síntesis del compuesto de fórmula VI (R = *tert*-Bu), *tert*-butilo (2S, 3S, 4R)-4-((3-(1,1-difluorobut-3-en-1-il)-7-metoxiquinoxalin-2-il)oxi)-3-etilpirrolidina-2-carboxilato

#### [0359]

65

5

10

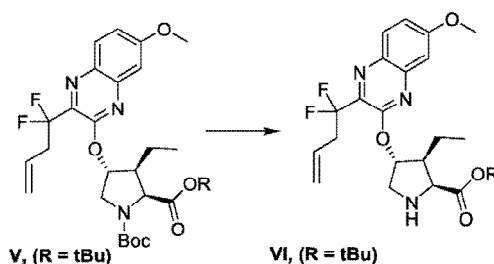


I. La desprotección de Boc de V (R = *tert*-Bu) para proporcionar VI (R = *tert*-Bu)

15 [0360]

20

25



30

35

[0361] Se cargaron V (R = *tert*-Bu) (0,88 g, 1,56 mmol, 1,0 eq.), T-BuOAc (9,5 ml, 11 volúmenes) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 ml, 2,7 volúmenes) en un fondo redondo. Frasco equipado con una barra de agitación magnética. Se cargó ácido metanosulfónico (0,51 ml, 7,8 mmol, 5,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a aproximadamente 20°C durante aproximadamente dos horas. La solución de reacción se vertió luego en 60 ml de una mezcla saturada de NaHCO<sub>3</sub>/EtOAc 1:1 y la capa orgánica se separó. Posteriormente, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, seguido de secado con sulfato de magnesio, filtración y concentración para obtener VI (R = *tert*-Bu). LCMS: m/z = 464,4.

40

[0362] También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otros ácidos, como el ácido inorgánico (p. ej., ácido clorhídrico) u orgánico (p. ej., ácido p-toluenosulfónico). Además, se pueden emplear otros disolventes orgánicos (p. ej., acetato de isopropilo, metilo-*t*-butilo éter o 2-metil tetrahydrofurano) y temperaturas que varían de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C.

45

Síntesis del compuesto de fórmula VIII (R = *tert*-Bu), *tert*-butilo (2S, 3S, 4R)-1-((S)-2-(((1R,2R)-2-allylcyclopropoxi)carbonilo)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-((3-(1,1-difluorobut-3-en-1-il)-7-metoxiquinoxalin-2-il)oxi)-3-etilpirrolidina-2-carboxilato

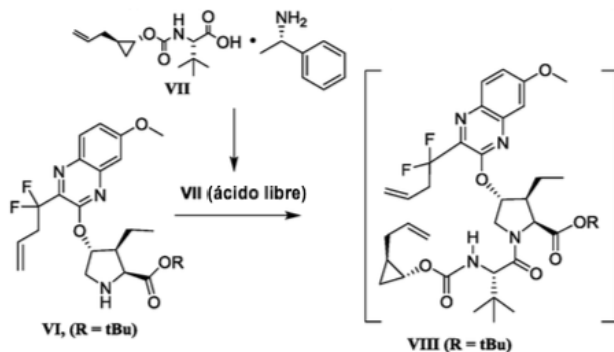
I. Acoplamiento de amida de VI (R = *tert*-Bu) y VII para proporcionar VIII (R = *tert*-Bu)

50 [0363]

55

60

65



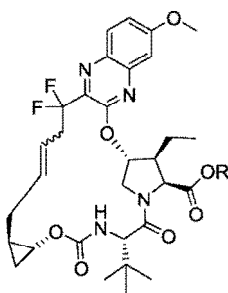
[0364] VI (R = *tert*-Bu) (4,12 g, 8,9 mmol, 1,0 eq.), VII (2,72 g, 10,7 mmol, 1,2 eq.) y acetonitrilo (120 mL, 29 vols.) fueron cargados a un matraz. Luego se cargaron HATU (4,4 g, 11,6 mmol, 1,3 eq.) seguido de DIPEA (6,2 ml, 35,6

mmol 4 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a aproximadamente 20°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de eluyente de 0% a 18% a 25% de acetato de etilo en hexanos) para obtener **VIII**. LCMS:  $m/z = 701,1$ .

5 **[0365]** También se pueden emplear reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., se pueden usar otros reactivos de acoplamiento (p. ej., etilo-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida o hidroxibenzotriazol monohidrato). Además, pueden emplearse otras bases (p. ej., piridina, morfolina, imidazol o N-metilmorfolina) y disolventes orgánicos (p. ej., dimetilacetamida o *N,N*-dimetilformamida).

10 **Síntesis del compuesto de fórmula IX (R = *terc*-Bu) *terc*-butilo (33R, 34S, 35S, 91R, 92R, 5S)-5-(*terc*-butil)-34-etilo-14,14-difluoro-17-metoxi-4,7-dioxo-2,8-dioxa-6-aza-1(2,3)-quinoxalina-3(3,1)-pirrolidina-9(1,2)-ciclopropanaciclitolctetradecapan-11-eno-35-carboxilato**

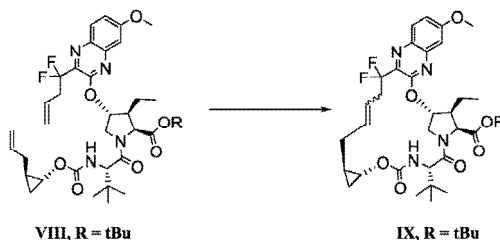
15 **[0366]**



**IX, (R = tBu)**

20 **II. Metátesis de cierre de anillo de VIII (R = *terc*-Bu) para proporcionar IX (R = *terc*-Bu)**

25 **[0367]**



**VIII, R = tBu**

**IX, R = tBu**

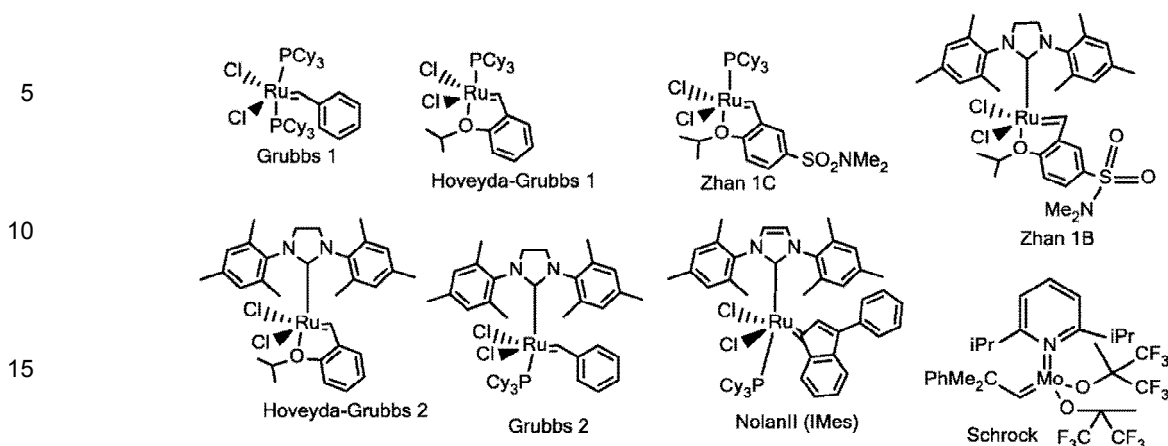
30 **[0368]** Se cargó catalizador de Zhan 1B (26 mg, 0,036 mmol, 0,025 equiv.) en un matraz. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se cargó tolueno rociado con nitrógeno (25 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo (aproximadamente 110°C). Se añadió una solución de compuesto **VIII (R = *terc*-Bu)** (1,0 g, 1,4 mmol, 1,00 equivalentes) en 5 ml de tolueno durante 30 minutos, manteniendo una temperatura de reacción de aproximadamente 110°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20°C y se purificó por cromatografía flash (54 g de gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente) para producir **IX (R = *terc*-Bu)**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02- 3,95 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,49 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,48 (m, 9H), 1,41 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 4H), 1,06 (s, 9H), 1,00-0,93 (m, 2H), 0,50 (m, 1H). <sup>19</sup>F RMN (282,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -101,0 ppm (m).

35 **[0369]** También pueden emplearse reactivos alternativos y condiciones de reacción a las descritas anteriormente. P. ej., otros catalizadores basados en rutenio, Grubbs-Hoveyda, imidazol saturado e insaturado y catalizadores basados en fosfina, así como catalizadores basados en molibdeno, y sus variantes (para una lista representativa, no exhaustiva, ver a continuación, donde Cy es ciclohexilo, Me es metilo, Ph es fenilo y iPr es isopropilo).

40

45

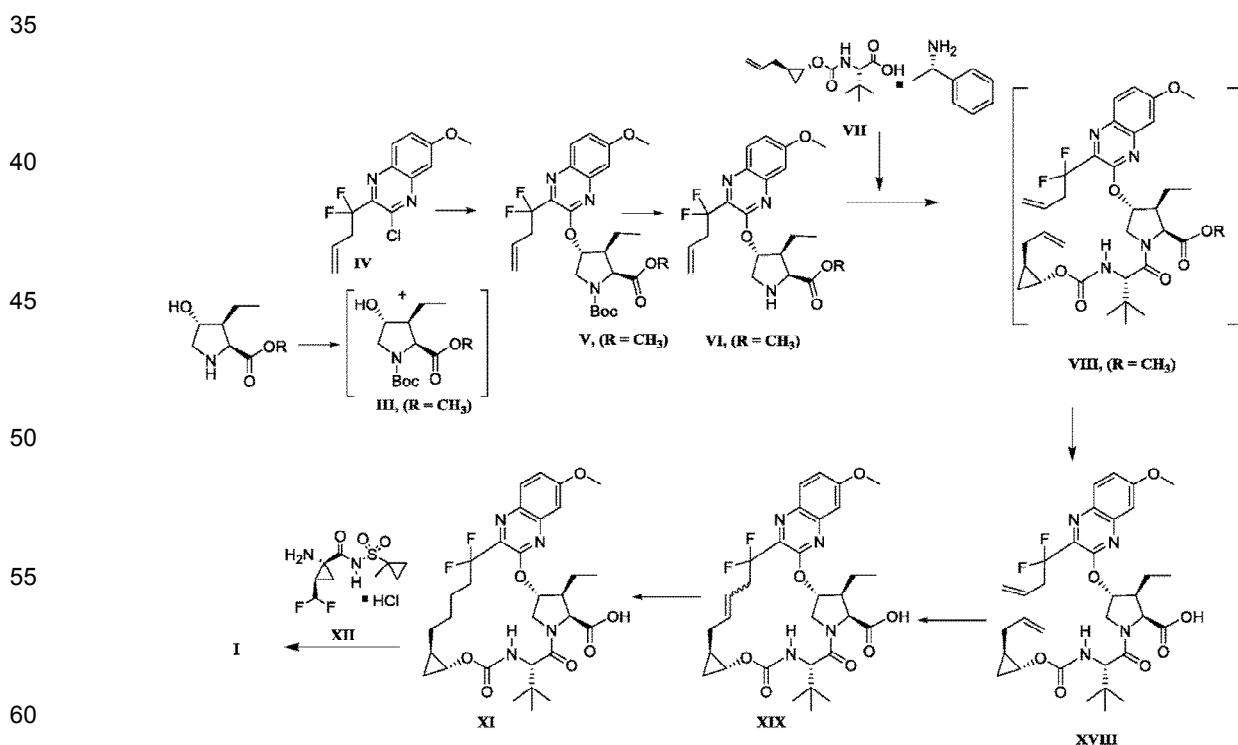




20 **[0370]** Además, se pueden emplear otros promotores (p. ej., ácido acético, benzoquinonas, CuI, CsCl o Ti(Oi-Pr)), o condiciones de promoción (p. ej., irradiación con microondas o etileno). Además, se pueden usar temperaturas que oscilan entre aproximadamente 40°C y 110°C. Otros disolventes, tales como halogenado (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o hexafluorobenceno), orgánicos (p. ej., benceno, THF, metil *terc*-butilo éter, ciclopentil metil éter, acetato de etilo, *n*-heptano, Se puede usar carbonato de dimetilo, dimetilformamida o acetonitrilo, o alcoholes (p. ej., metanol, isopropanol).

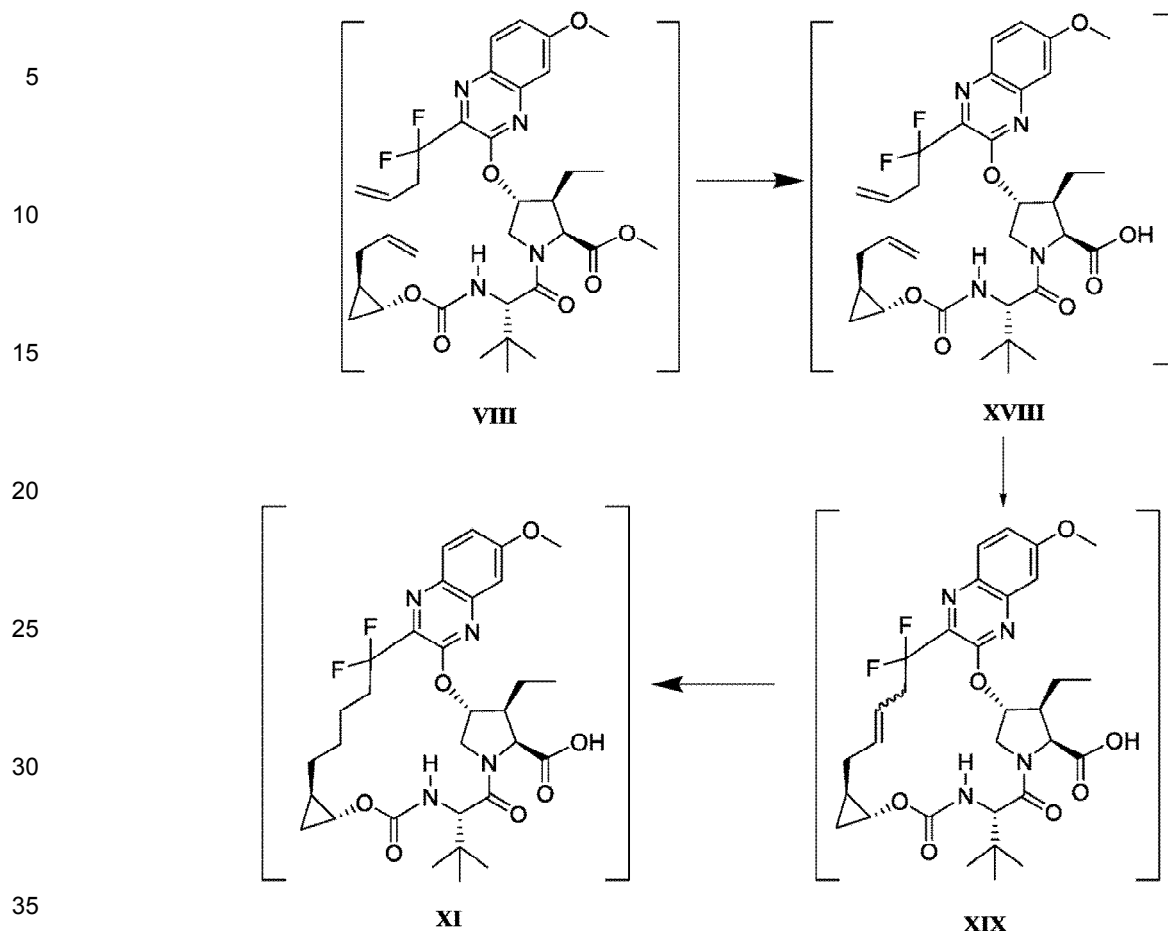
30 **Ejemplo 2. Síntesis de (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-*terc*-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropilo)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopopa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazaciclono-nadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida(I) por la ruta II**

35 **[0371]**



a. Hidrólisis, metátesis de cierre de anillo e hidrogenación:

65 **[0372]**



[0373] La ruta II difiere de la ruta I del Ejemplo 1 en el orden de montaje. El compuesto de fórmula VIII se hidrolizó primero para proporcionar el compuesto de fórmula XVIII y luego se sometió a la metátesis de cierre del anillo para proporcionar el compuesto de fórmula XIX que en la hidrogenación produjo el compuesto de fórmula XI. Las condiciones de reacción para la hidrólisis, la metátesis de cierre del anillo y la hidrogenación fueron similares a las descritas en la ruta I. El compuesto de fórmula XI se convirtió en el compuesto de fórmula I como se discutió anteriormente en el Ejemplo 1.

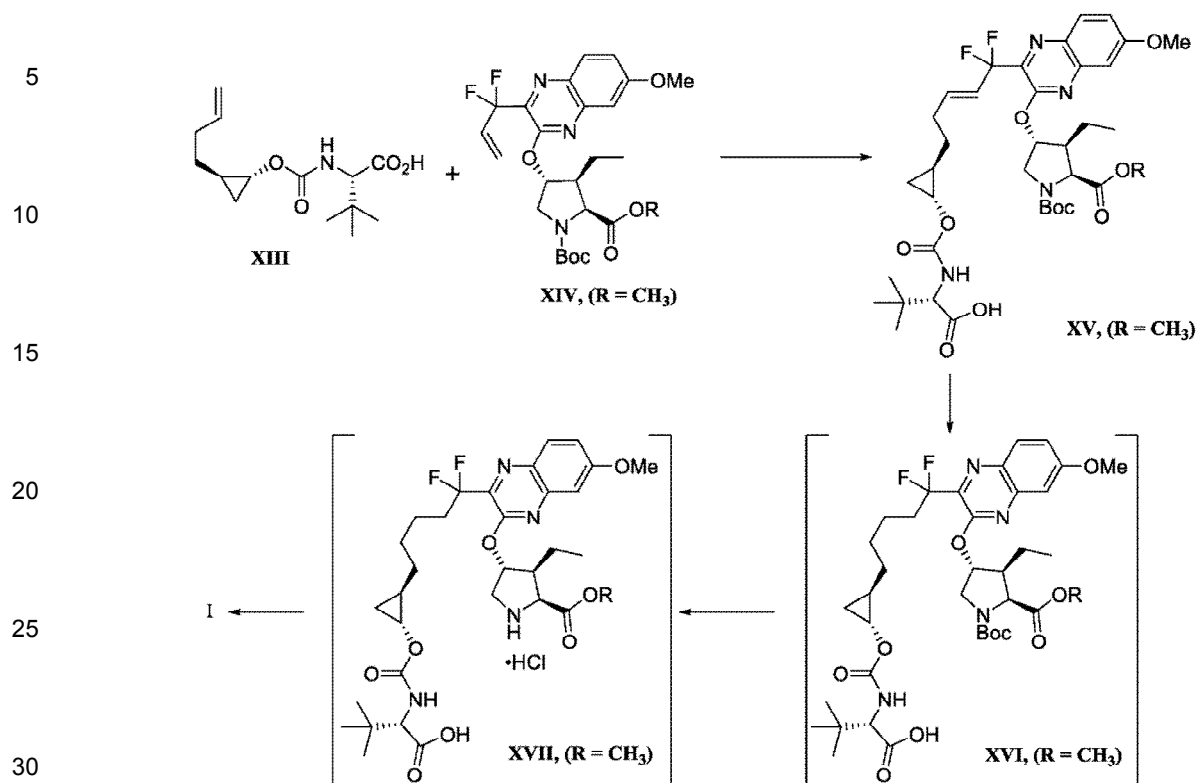
45 **Ejemplo 3, Síntesis de (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-*terc*-butilo-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropilo)sulfonil]carbamoil]ciclopropil]-9-etilo-18,18-difluoro-14-metoxi-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20, 21,22,22a-tetradecahidro-8H-7,10-metanociclopropano[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacy-clononadecino[11,12-b]quinoxalina-8-carboxamida(I) por la ruta III**

50 [0374] El compuesto de fórmula I se sintetizó a través de la ruta III como se muestra a continuación:

55

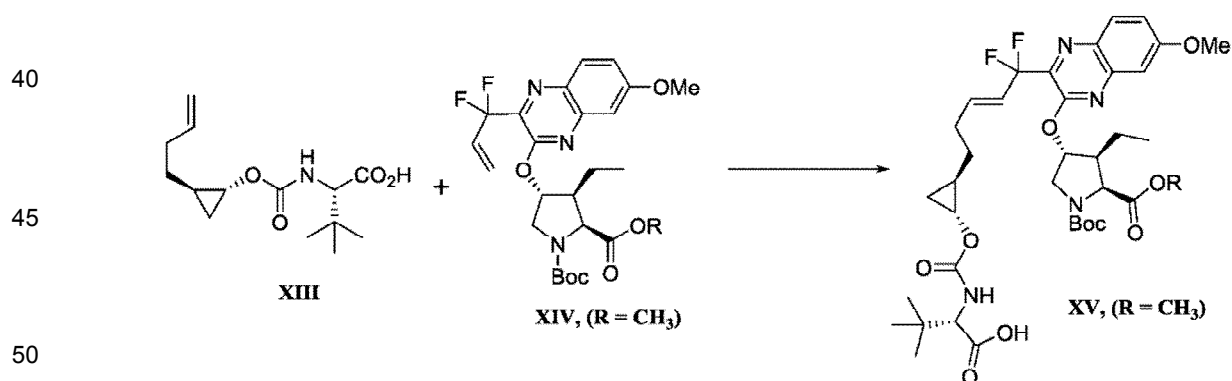
60

65



### A. Síntesis de XV

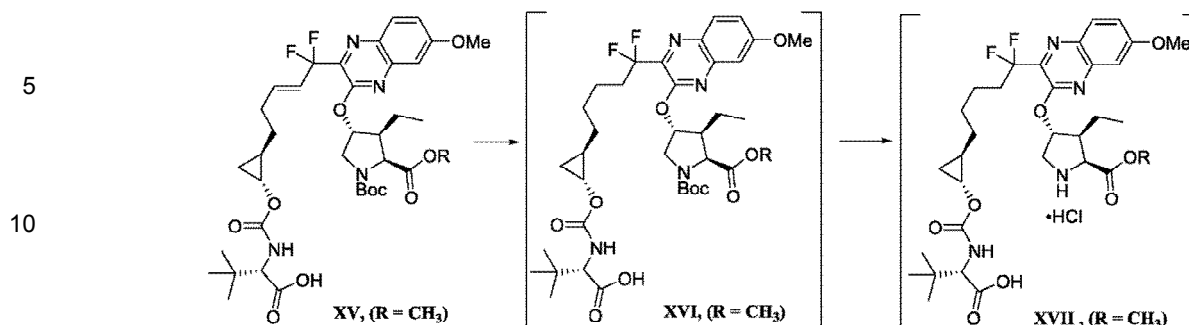
35 [0375]



55 [0376] El compuesto **XIV** (R = CH<sub>3</sub>) (180 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) y **XIII** (180 mg, 0,67 mmol, 1,9 equiv.) se disolvió en 15 volúmenes de tolueno desgasificado (2,7 ml). El sistema se volvió inerte bajo nitrógeno y se cargó el catalizador Zhan 1B (53 mg, 0,073 mmol, 0,20 equiv.). La mezcla se calentó a aproximadamente 95°C y se agitó durante aproximadamente 45 minutos. La reacción se enfrió a aproximadamente 20°C y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermedio **XV** (R = CH<sub>3</sub>). LCMS (M+1): 749 m/z. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98-7,90 (m, 1H), 7,28-7,14 (m, 2H), 6,30-5,95 (m, 1H), 5,58-5,19 (m, 3H), 4,56 (dd, 1H, J = 36,8, 8,5 Hz), 4,46-4,24 (m, 1H), 4,22-4,01 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,85-3,67 (m, 5H), 3,40-3,27 (m, 1H), 2,50-1,98 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 9H), 1,1-0,7 (m, 11H), 0,57-0,40 (m, 2H).

### B. Hidrogenación del intermedio XV (R = CH<sub>3</sub>) e hidrólisis de XVI (R = CH<sub>3</sub>):

65 [0377]



15

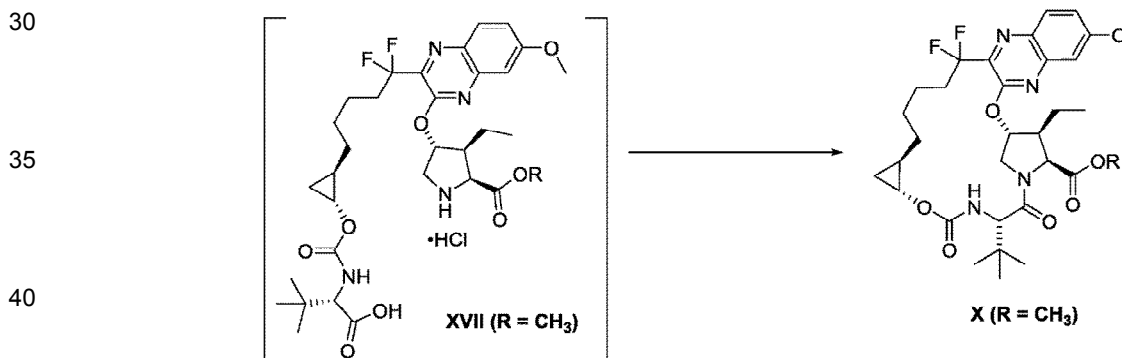
**[0378]** Se agitó una mezcla de intermedio **XV** (R = CH<sub>3</sub>) (117 mg, 0,156 mmol) y Pt/C (13 mg, 5% en peso) en 14 volúmenes de IPAc (1,6 ml) a 5 psig H<sub>2</sub> a temperatura ambiente. durante 20 horas La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar ~ 75 mg de compuesto intermedio **XVI** (rendimiento del 64%). El intermedio **XVI** se disolvió en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se combinó con 0,5 ml de 4M HCl en dioxano a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 40 minutos, la mezcla se concentró para producir el intermedio **XVII**, que se llevó a cabo sin purificación adicional.

20

25

*C. Lactamización de (S)-2-(((1S, 2S)-2-(5-(3-(((3R, 4S, 5S)-4-etilo-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3)ilo)oxi)-6-metoxiquinoxalin-2-il)-5,5-difluoropentil)ciclopropoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico clorhidrato de ácido (**XVII** (R = CH<sub>3</sub>)) para formar **X** (R = CH<sub>3</sub>):*

**[0379]**



45

**[0380]** A una solución de **XVII** (20 mg, 0,029 mmol, 1 equiv.) en 100V DMF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió HOBT (39,3 mg, 0,29 mmol, 10 equiv.), seguido de EDC (56 mg, 0,29 mmol, 10 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 minutos, momento en el que se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol, 25 equiv.). Después de 4,5 horas, la mezcla se diluyó con MTBE, se enjuagó dos veces con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto así obtenido se diluyó a 25 ml en un matraz volumétrico. El análisis de UPLC indicó la presencia de **X** (R = CH<sub>3</sub>) (10,6 mg, 59% de rendimiento de ensayo).

50

**[0381]** Sin embargo, también pueden emplearse reactivos y condiciones de reacción alternativas a las descritas anteriormente. P. ej., otros reactivos de acoplamiento (p. ej., carbodiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, benzotriazol-1-ilo-oxitoprofirrolidinofosfonio hexafluorofosfato, 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo también se pueden usar. Además, otras bases, como la amina (p. ej., diisopropiletilamina, piridina o hexametildisilizada de sodio), carbonatos (p. ej., potasio, o carbonato de cesio), bicarbonatos (p. ej., bicarbonato de sodio) o hidróxidos inorgánicos/orgánicos (p. ej., hidróxido de sodio o hidróxido de tetrametilamonio). Se pueden usar otros promotores (p. ej., 4-dimetilaminopiridina o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol). Además, otros disolventes, como el agua, apróticos polares (p. ej., N,N-Dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO) (o combinaciones de estos con agua), orgánicos (p. ej., tolueno, acetonitrilo o acetona), alcoholes (p. ej., metanol o etanol), se pueden emplear éteres (p. ej., tetrahydrofurano, dioxano o metilo-t-butilo éter), ésteres (p. ej., acetato de etilo) o disolventes clorados (p. ej., diclorometano).

55

60

**[0382]** El compuesto de fórmula **X** se convirtió en un compuesto de fórmula I como se discutió anteriormente en el Ejemplo 1.

65

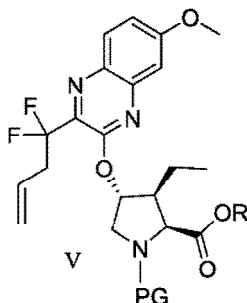
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula V:

5

10

15



o una sal del mismo;

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula IV:

20

25



en condiciones de O-arilación para proporcionar el compuesto de fórmula V o una sal del mismo, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

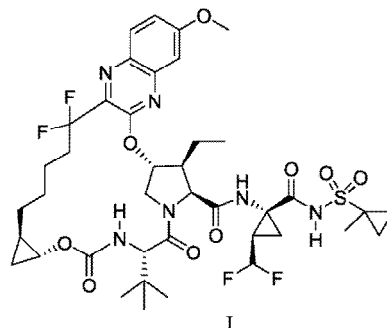
30

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I:

35

40

45



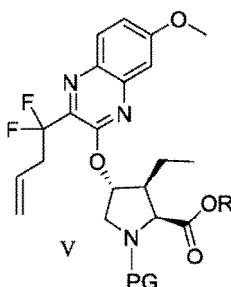
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

50

a) preparar un compuesto de fórmula V:

55

60



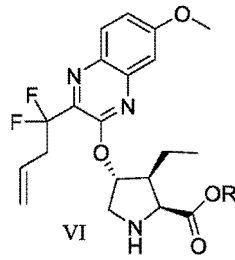
o una sal del mismo según el procedimiento de la reivindicación 1;

b) someter el compuesto de fórmula V o una sal del mismo a condiciones de desprotección de N para proporcionar un compuesto de fórmula VI:

65

5

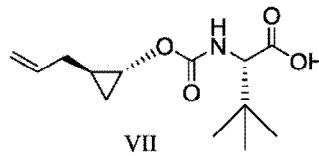
10



15 o una sal del mismo;

c) poner en contacto el compuesto de fórmula VI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula VII:

20

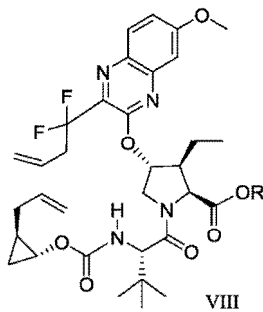


25 o una sal del mismo,

en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar un compuesto de fórmula VIII:

30

35

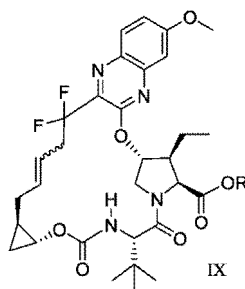


40 o una sal del mismo;

d) realizar una metátesis de cierre de anillo del compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula IX:

45

50



55 o una sal del mismo;

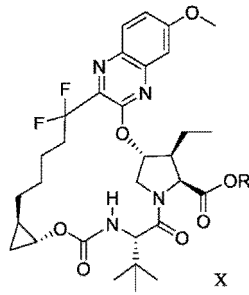
e) hidrogenar el compuesto de fórmula IX o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula X:

60

65

5

10



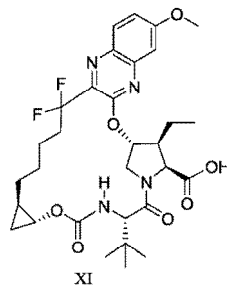
o una sal del mismo;

15

f) hidrolizar el compuesto de fórmula X o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

20

25



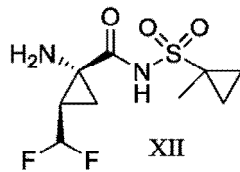
30

o una sal del mismo;

g) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

35

40



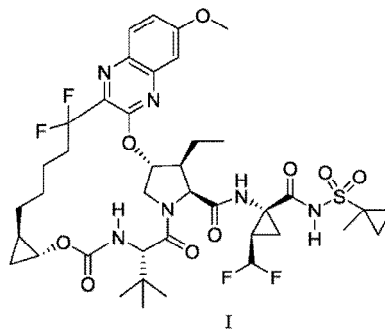
o una sal del mismo;

en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

45

50

55



60

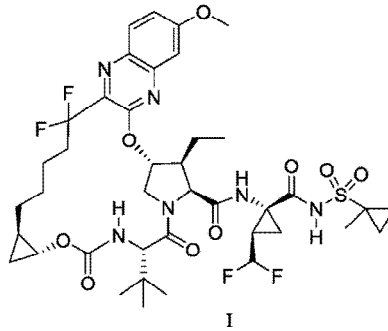
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I:

65

5

10



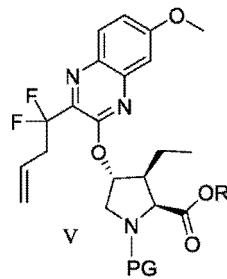
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) preparar un compuesto de fórmula V:

20

25



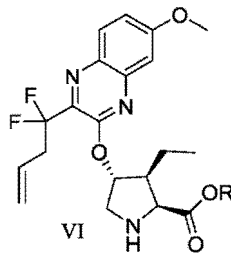
30

o una sal del mismo según el procedimiento de la reivindicación 1;

b) poner en contacto el compuesto de fórmula V o una sal del mismo con un ácido en condiciones de desprotección de N para proporcionar un compuesto de fórmula VI:

35

40



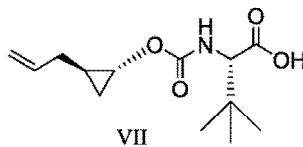
45

o una sal del mismo;

c) poner en contacto el compuesto de fórmula VI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula VII:

50

55



60

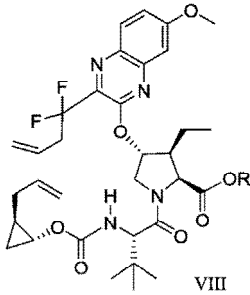
o una sal del mismo,

en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar un compuesto de fórmula VIII:

65



5



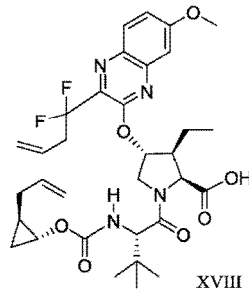
10

15

o una sal del mismo;

d) hidrolizar el compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XVIII:

20



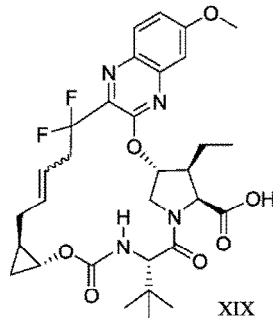
25

30

o una sal del mismo;

e) realizar una metátesis de cierre del anillo del compuesto de fórmula XVIII o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula XIX:

35



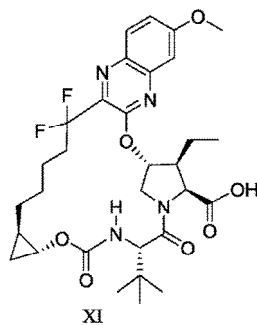
40

45

o una sal del mismo;

f) hidrogenar el compuesto de fórmula XIX en presencia de un catalizador para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

55



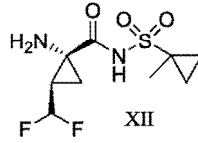
60

65

o una sal del mismo;

g) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

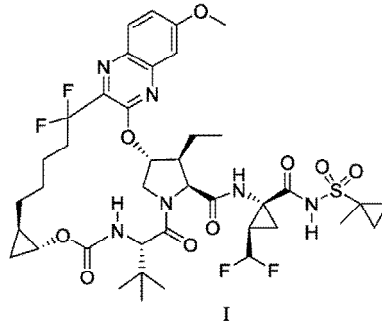
5



10

o una sal del mismo; en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

15



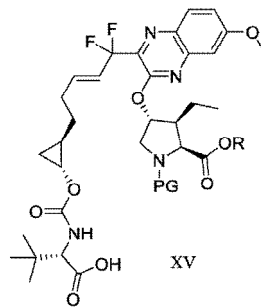
20

25

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>, PG es un grupo protector y R<sup>1</sup> es un grupo saliente.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula XV:

30

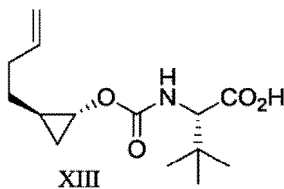


35

40

o una sal del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula XIII:

45

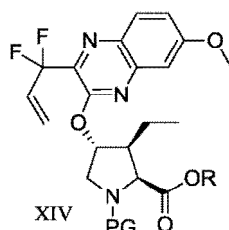


50

55

o una sal del mismo,  
con un compuesto de fórmula XIV:

60



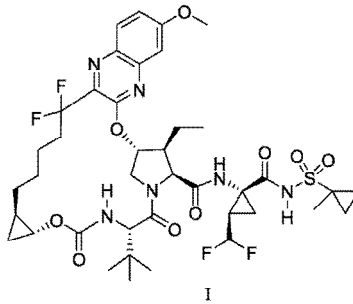
65

o una sal del mismo,  
 en condiciones de metátesis cruzadas para proporcionar el compuesto de fórmula XV o una sal del mismo, en donde  
 R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

5 5. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I:

10

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

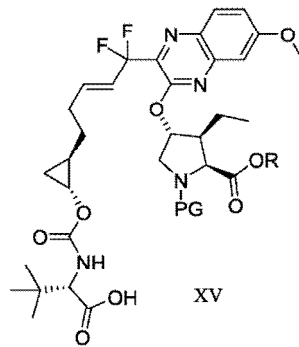
20

a) preparar un compuesto de fórmula XV:

25

30

35



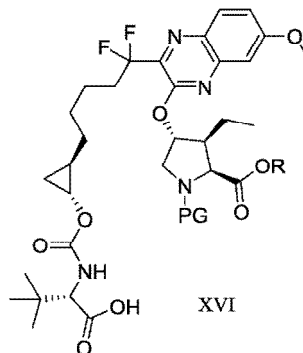
o una sal del mismo según el procedimiento de la reivindicación 4.

40

b) hidrogenar el compuesto de fórmula XV o una sal del mismo en presencia de un catalizador para proporcionar un  
 compuesto de fórmula XVI:

45

50



55

o una sal del mismo;

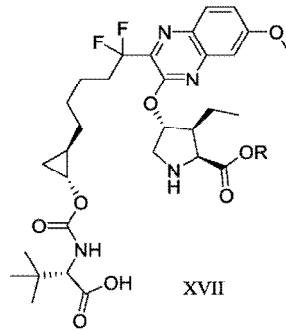
c) someter el compuesto de fórmula XVI o una sal del mismo a condiciones de desprotección de N para proporcionar  
 un compuesto de fórmula XVII:

60

65

5

10



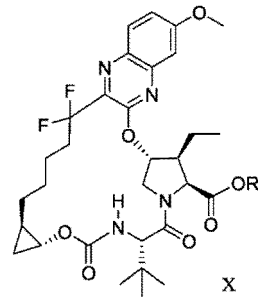
15

o una sal del mismo;

d) poner en contacto el compuesto de fórmula XVII con un agente de acoplamiento de amida en condiciones de lactamización para dar un compuesto de fórmula X:

20

25



30

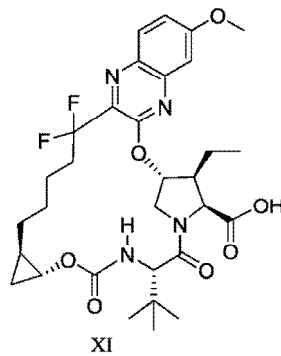
o una sal del mismo;

e) hidrolizar el compuesto de fórmula X o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XI:

35

40

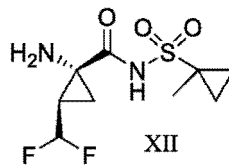
45



o una sal del mismo; y

f) poner en contacto el compuesto de fórmula XI o una sal del mismo con un compuesto de fórmula XII:

55

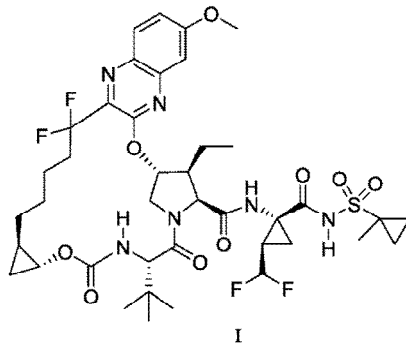


o una sal del mismo en condiciones de acoplamiento de amida para proporcionar el compuesto de fórmula I:

65

5

10



15

o uno de ellos, en donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y PG es un grupo protector.

20

25

30

35

40

45

50

55

60