

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 100**

51 Int. Cl.:

C07D 239/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2015 PCT/US2015/052143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16049414**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2015 E 15782120 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3197875**

54 Título: **Procesos para preparar compuestos de (ciclopentil[d]pirimidin-4-il)piperazina**

30 Prioridad:

26.09.2014 US 201462055893 P

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

19.03.2020

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH y

GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

GOSELIN, FRANCIS;

HAN, CHONG;

IDING, HANS;

REENTS, REINHARD;

SAVAGE, SCOTT y

WIRZ, BEAT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 749 100 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

Procesos para preparar compuestos de (ciclopentil[d]pirimidin-4-il)piperazina

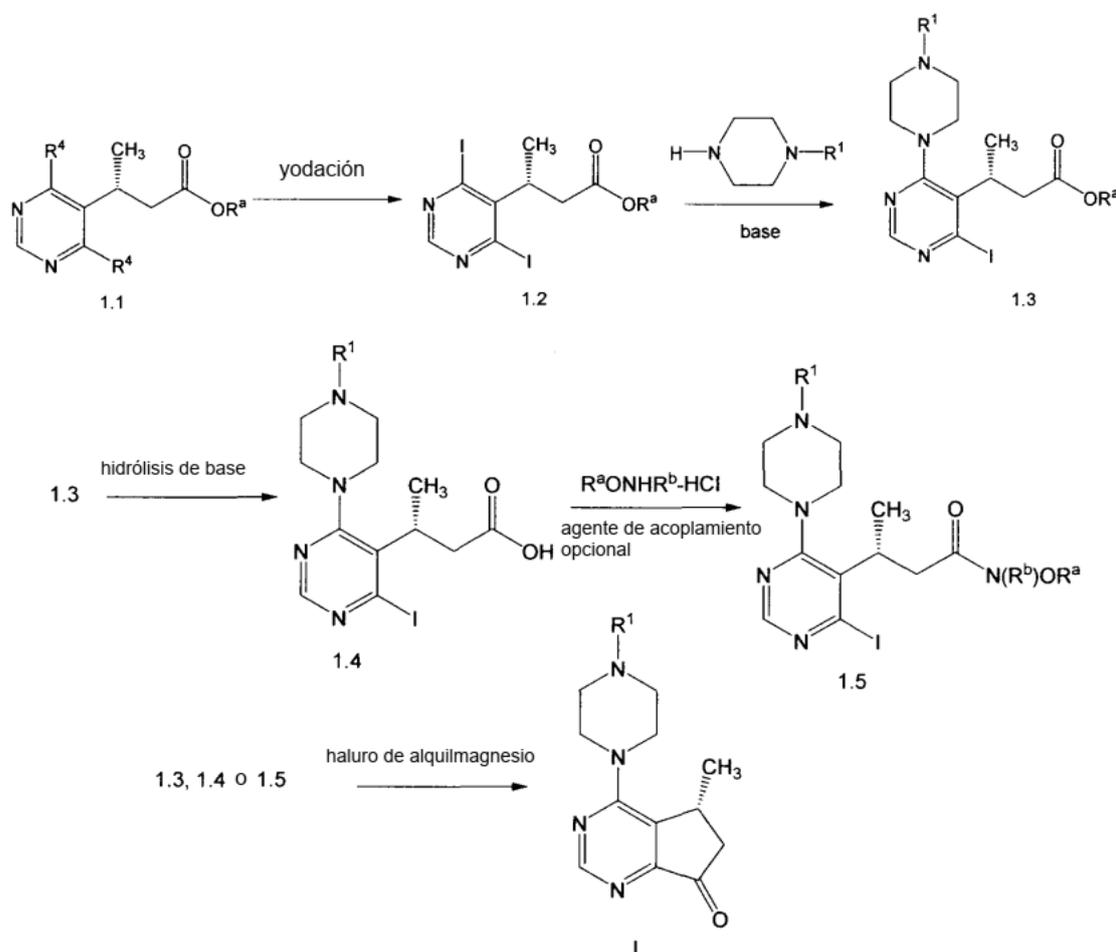
5 **Campo de la divulgación**

La presente divulgación se refiere a procesos para preparar compuestos de (ciclopentil[d]pirimidin-4-il)piperazina, y más particularmente se refiere a procesos para preparar (R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina y derivados N-protectados de los mismos, que pueden usarse como un intermedio en la síntesis de lpatasertib (es decir, (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-propan-1-ona). La presente divulgación se refiere adicionalmente a diversos compuestos que son intermedios empleados en estos procesos.

15 **Antecedentes de la divulgación**

AKT (también conocida como proteína cinasa B) es una proteína cinasa de serina/treonina que se sobreexpresa en ciertos tumores humanos. lpatasertib es un inhibidor de AKT que se está evaluando actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos, cáncer gástrico y cáncer de próstata. lpatasertib se divulga en, por ejemplo, Patente de EE. UU. n.º 8.063.050 (véase, por ejemplo, Ejemplo 14), así como Publicación de Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2008/006040.

(R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazina o el derivado N-protectado del mismo, puede usarse como un intermedio en la síntesis de lpatasertib. Los procesos para preparar este intermediario se informan en, por ejemplo, la Publicación de Solicitud Internacional de Patente n.º WO 2013/173736 y la Publicación de Solicitud Internacional de Patente n.º WO 2013/173768. El Esquema 1 del documento WO 2013/173768 se muestra a continuación:

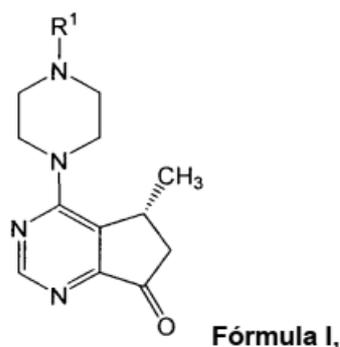
Esquema 1

La presente divulgación proporciona procesos mejorados para la fabricación a gran escala de compuestos de (ciclopentil[d]pirimidin-4-il)piperazina, y más particularmente (R)-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina, así como derivados N-protegidos de los mismos. En comparación con los procesos conocidos actualmente, los procesos de la presente divulgación proporcionan ventajosamente mejoras en, por ejemplo, condiciones del proceso, selección de reactivo, complejidad de las operaciones unitarias requeridas, escalabilidad y similares.

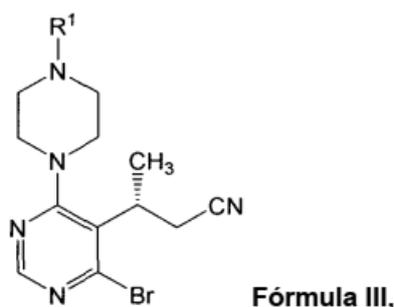
Sumario de la divulgación

La presente divulgación proporciona procesos mejorados para preparar compuestos de (ciclopentil[d]pirimidin-4-il)piperazina, y más particularmente (R)-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina, así como derivados N-protegidos de los mismos, tal como por ejemplo *terc*-butil-(R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato. La presente divulgación proporciona además procesos para preparar inhibidores de AKT, y en particular Ipatasertib, usando tales procesos mejorados para preparar estos compuestos de (ciclopentil[d]pirimidin-4-il)piperazina y derivados N-protegidos de los mismos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:

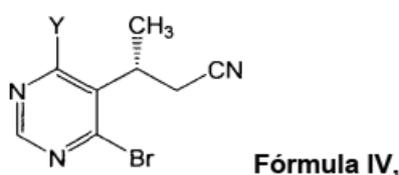


o una sal del mismo, comprendiendo el proceso de poner en contacto un compuesto de Fórmula III:



o una sal del mismo, con un agente de metalación para formar el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino.

En esta u otra realización, la presente divulgación se refiere además a tal proceso, en donde el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se prepara poniendo en contacto un compuesto de Fórmula IV:



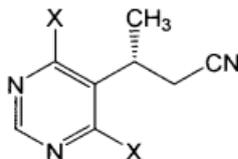
o una sal del mismo, en donde Y se selecciona entre cloro y bromo, con un compuesto de piperazina que tiene la

estructura:



5 o una sal del mismo, en donde Lv es un grupo saliente y R¹ es un grupo protector de amino.

En esta u otra realización más, la presente divulgación se refiere aún más a tal proceso, en donde el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, se prepara por bromación de un compuesto de Fórmula V:



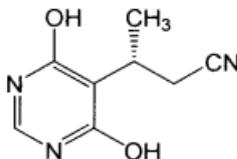
Fórmula V,

10

o una sal del mismo; en donde cada X se selecciona independientemente entre cloro e hidroxilo. En una realización particular, la presente divulgación se refiere a tal proceso en donde el compuesto o sal de Fórmula IV no se aísla después de la bromación del compuesto o sal de Fórmula V y antes de la reacción con el compuesto de piperazina, como se ha detallado anteriormente.

15

En esta u otra realización más, la presente divulgación se refiere aún más a tal proceso, en donde el compuesto o sal de Fórmula IV (en donde Y es Br) se prepara por bromación de un compuesto de Fórmula V_b:

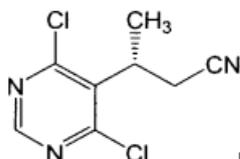


Fórmula V_b,

20

o una sal del mismo, para formar el compuesto o sal de Fórmula IV. Como alternativa, el compuesto o sal de Fórmula IV (en donde Y es Cl, o más particularmente Br) se prepara por cloración del compuesto de Fórmula V_b o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula V_c:

25



Fórmula V_c,

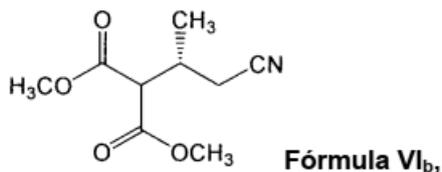
30

o una sal del mismo; y, cloración del compuesto o sal de Fórmula V_c para formar el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo. En una realización particular, la presente divulgación se refiere a tal proceso en donde el compuesto o sal de Fórmula V_c no se aísla después de la cloración del compuesto o sal de Fórmula V_b y antes de la bromación.

35

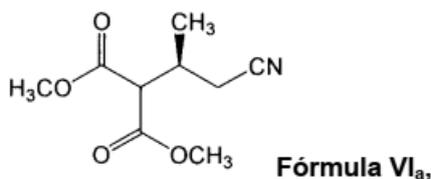
En esta u otra realización más, la presente divulgación se refiere además a tal proceso en donde el compuesto o sal de Fórmula V_c no se aísla después de la cloración del compuesto o sal de Fórmula V_b y antes de la bromación para formar el compuesto o sal de Fórmula IV, y además el compuesto o sal de Fórmula IV no se aísla después de la bromación del compuesto o sal de Fórmula V_c y antes de la reacción con el compuesto de piperazina para formar el compuesto o sal de Fórmula III.

En esta u otra realización más, el compuesto o sal de Fórmula V_b se prepara por ciclación de un compuesto de VI_b:



o una sal del mismo.

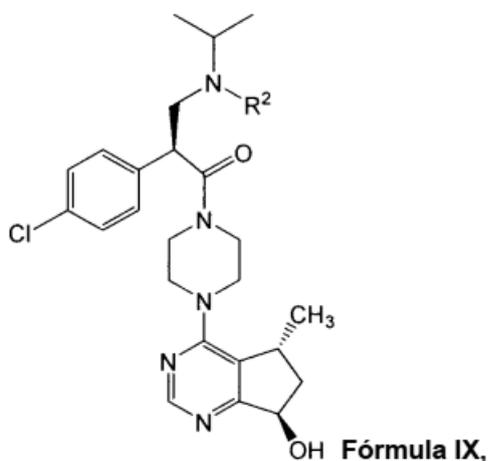
- 5 En esta u otra realización más, el compuesto de Fórmula IV_b o una sal del mismo, se prepara (i) poniendo en contacto crotononitrilo con malonato para formar una mezcla isomérica que comprende un compuesto de Fórmula VI_a y el compuesto de Fórmula VI_b:



- 10 o sales de los mismos, y después (ii) separando el compuesto o sal de Fórmula VI_b a partir del compuesto o sal de Fórmula VI_a en la mezcla isomérica. En una realización particular, el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, se separa de la mezcla isomérica por resolución enzimática. En esta u otra realización particular, la mezcla isomérica no se aísla de una mezcla de producción de reacción resultante del contacto del crotononitrilo con malonato, antes de la separación del compuesto de Fórmula VI_b, o una sal del mismo; es decir, el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, se separa directamente de la mezcla del producto de reacción.

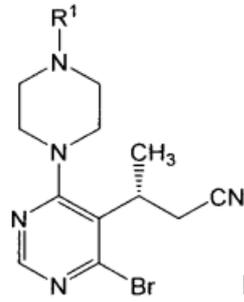
En otra realización más, la presente divulgación se refiere además a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IX:

20



o una sal del mismo, en donde R² es hidrógeno o un grupo protector de amino, comprendiendo el proceso: (i) poner en contacto un compuesto de Fórmula III,

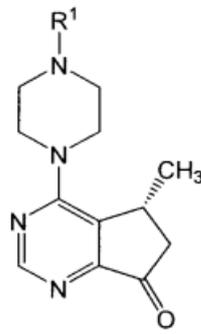
25



Fórmula III,

o una sal del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino, con un agente de metalación para formar un compuesto de Fórmula I:

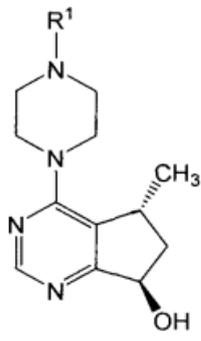
5



Fórmula I,

o una sal del mismo; (ii) reducir el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula VII_a:

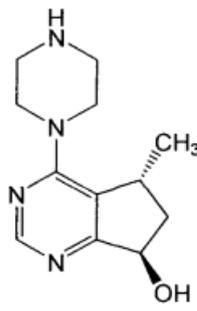
10



Fórmula VII_a,

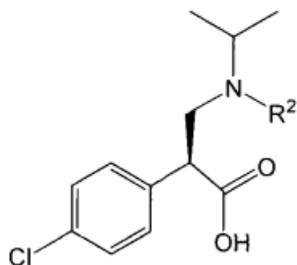
o una sal del mismo; (iii) desproteger opcionalmente el compuesto de Fórmula VII_a o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula VII_b:

15



Fórmula VII_b,

o una sal del mismo; y (iv) poner en contacto el compuesto de Fórmula VII_b o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula VIII:

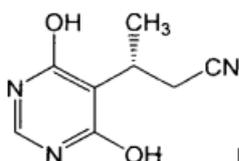


Fórmula VIII,

o una sal del mismo, para formar el compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo.

5

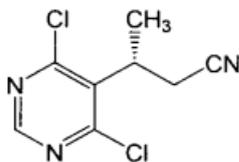
En otra realización más, la presente divulgación se refiere aún más a un compuesto de Fórmula V_b:



Fórmula V_b,

10 o una sal del mismo.

En otra realización más, la presente divulgación se refiere aún más a un compuesto de Fórmula V_c:

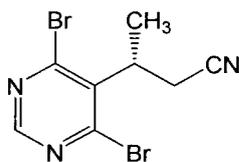


Fórmula V_c,

15

o una sal del mismo.

En otra realización más, la presente divulgación se refiere aún más a un compuesto de Fórmula IV_b:



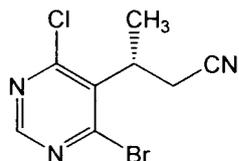
Formula IV_b,

20

o una sal del mismo.

En otra realización más, la presente divulgación se refiere aún más a un compuesto de Fórmula IV_c:

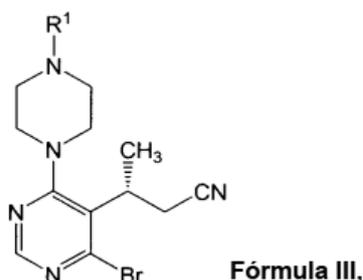
25



Formula IV_c,

o sales de los mismos.

30 En otra realización más, la presente divulgación se refiere aún más a un compuesto de Fórmula III:

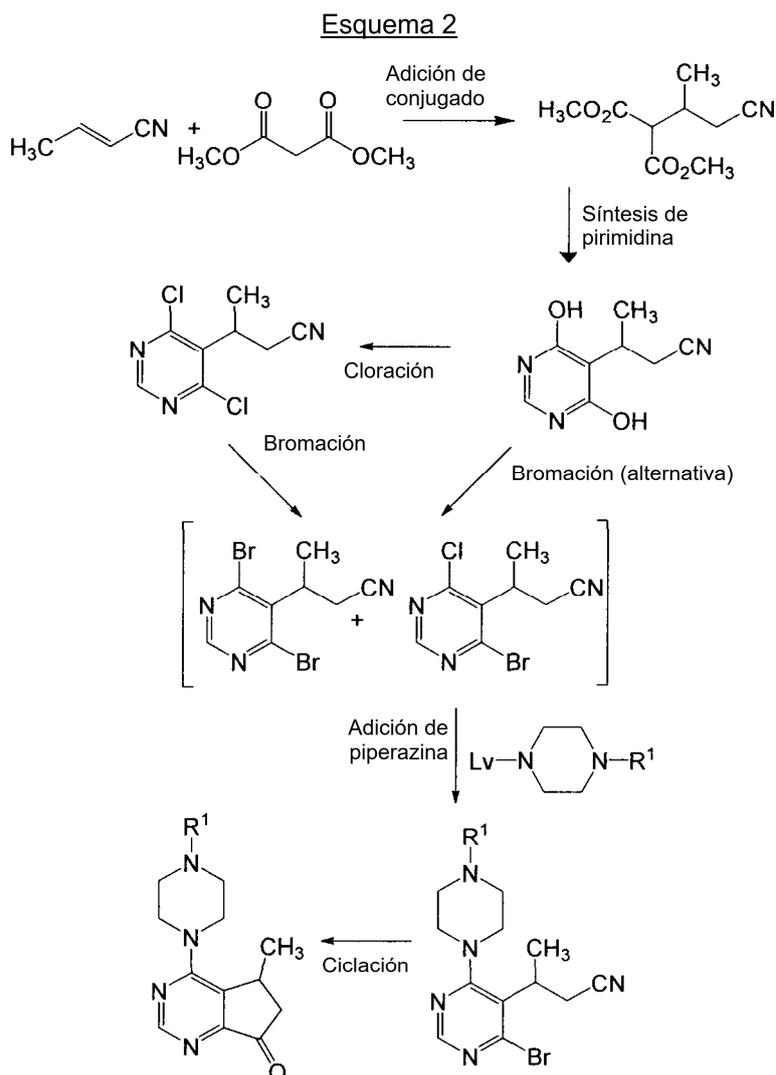


o una sal del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino.

- 5 A continuación se proporcionan modificaciones opcionales para una o más de las realizaciones anteriores, así como detalles adicionales relacionados con las mismas en el presente documento.

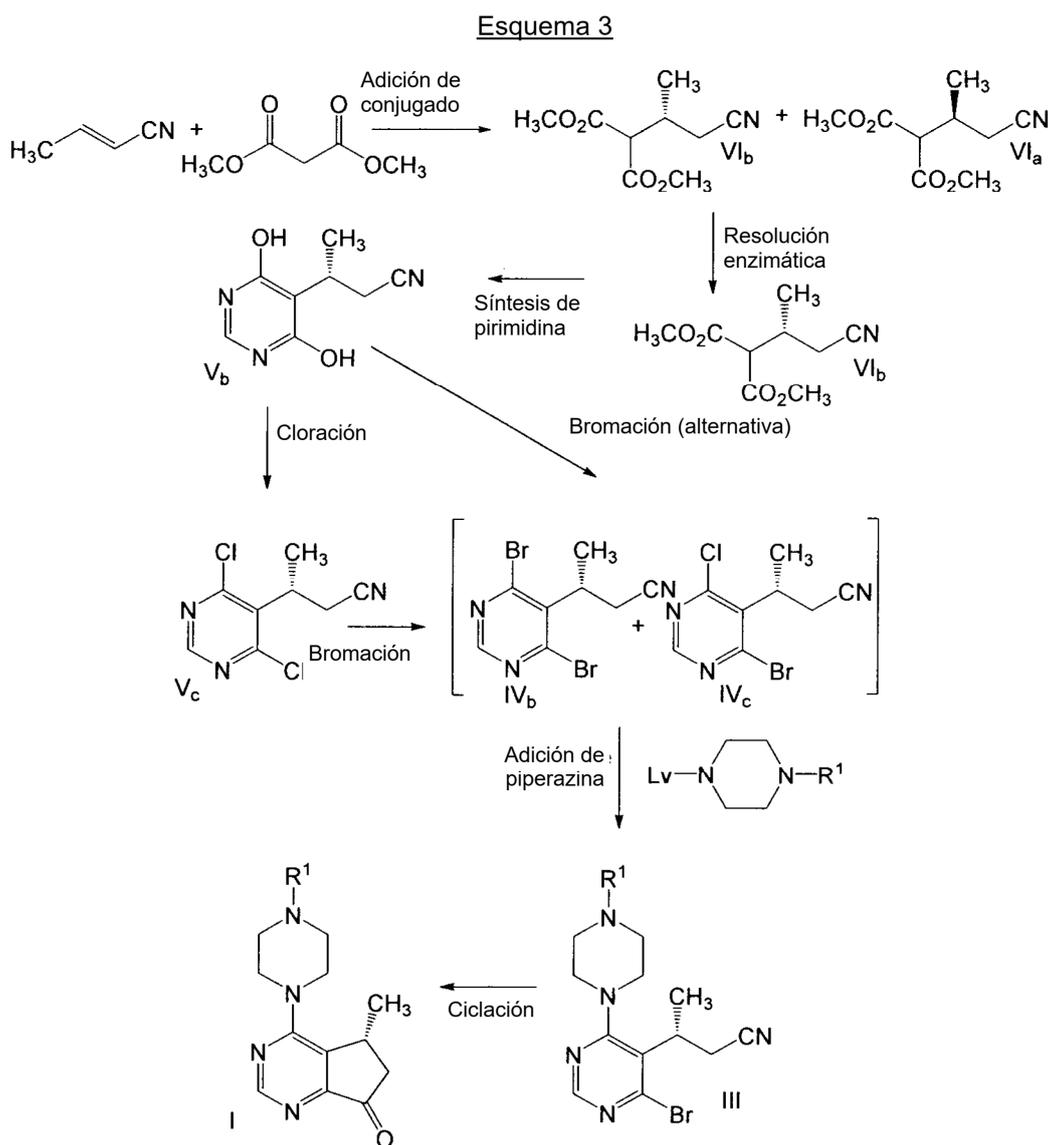
Descripción detallada de la divulgación

- 10 Como se detalla adicionalmente en el presente documento más adelante a continuación, la presente divulgación se refiere generalmente a un proceso de mejora para preparar compuestos de (ciclopentil[d]pirimidin-4-il)piperazina, y más particularmente se refiere a procesos de mejora para preparar (R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina, así como derivados N-protectados de los mismos, tal como por ejemplo *tert*-butil-(R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato, como generalmente se ilustra en el Esquema 2, a continuación:
- 15



Con respecto al Esquema 2, debe observarse que la pirimidina de dihidroxi-nitrilo puede bromarse directamente, o alternativamente puede clorarse primero, el producto de reacción clorado resultante se broma posteriormente.

- 5 Debe observarse además, con respecto al Esquema 2, que uno o más de los compuestos ilustrados allí pueden prepararse y/o utilizarse en un isómero particular o configuración estereoquímica, o alternativamente pueden prepararse y/o utilizarse como un racemato o una mezcla de estereoisómeros. En una realización particular, sin embargo, el isómero R de uno o más de los productos de reacción se prepara o se aísla usando medios generalmente conocidos en la técnica y/o como se detalla además en el presente documento, y opcionalmente se usa adicionalmente
- 10 en cualquier etapa de reacción posterior. Por ejemplo, la resolución enzimática puede usarse para obtener preferentemente el isómero R del producto de reacción de adición conjugado (compuesto de fórmula VI_b), el isómero R se usa después en etapas de reacción posteriores, como se ilustra adicionalmente en el Esquema 3, a continuación:



- 15 Ventajosamente, el presente proceso elimina la necesidad de una etapa de yodación y/o el uso de un reactivo que contiene yoduro en el mismo, por lo que es más rentable y respetuoso con el medio ambiente que otros procesos que los utilizan. En particular, el presente proceso implica una etapa de reacción de ciclación o cierre del anillo para formar el anillo ciclopentilo del compuesto de Fórmula I que utiliza un compuesto sustituido con bromo-nitrilo de Fórmula III, en lugar de, por ejemplo, un yodo-éster, un yodoácido o un compuesto análogo sustituido con yodoamida. Como se
- 20 ilustra adicionalmente por los resultados comparativos proporcionados en el presente documento a continuación (véase, por ejemplo, Ejemplo 6), a experiencia hasta la fecha sugiere que la reacción de ciclación o cierre del anillo es menos efectiva cuando se usa el compuesto análogo sustituido con cloro-nitrilo.

- 25 El presente proceso permite además (i) un agente de bromación más reactivo o más fuerte, y/o (ii) un intervalo de

condiciones de reacción de halogenación más duro o más amplio (por ejemplo, temperaturas de reacción más altas), para usarse en la etapa de bromación, debido a la presencia del resto nitrilo en, por ejemplo, los compuestos de Fórmula V_b y Fórmula V_c. Por el contrario, el uso de dicho agente de bromación y/o condiciones de reacción tan duras para preparar un compuesto análogo sustituido con bromo-éster da como resultado la escisión del éster y la formación concomitante de lactona.

El presente proceso es aún más ventajoso, ya que la selección adecuada del agente de bromación usado en la etapa de reacción de bromación da como resultado la formación de subproductos volátiles que pueden retirarse por destilación. En este sentido, en general, se cree que la eliminación de estos subproductos de la mezcla, a medida que se lleva a cabo la reacción, permite controlar mejor el equilibrio de la reacción, de modo que la reacción favorezca el intercambio de bromo en ambos lugares; es decir, por ejemplo en el Esquema 3 anterior, ambos átomos de cloro en el compuesto de Fórmula V_c, o restos hidroxilo en el compuesto de Fórmula V_b, se reemplazan por bromo. Tal proceso permite una mayor conversión al producto de reacción deseado (es decir, el compuesto de Fórmula IV_b) y reduce la cantidad de impurezas que de otro modo estarían presentes en la mezcla de reacción.

El presente proceso es aún más ventajoso, ya que la bromación del compuesto sustituido con nitrilo de Fórmula V_c permite que se usen menos equivalentes del agente de bromación en comparación, por ejemplo, a equivalentes de un agente de yodación, en una reacción de yodación de un compuesto análogo sustituido con éster como se ilustra en el Esquema 1 anterior (por ejemplo, yodación del Compuesto 1.1 al Compuesto 1.2).

El presente proceso es aún más ventajoso, ya que la reacción de los compuestos sustituidos con bromo-nitrilo de Fórmula IV_b y Fórmula IV_c con el compuesto de piperazina se puede llevar a cabo a temperaturas más bajas, y en particular a aproximadamente temperatura ambiente, en comparación, por ejemplo, a la reacción de los compuestos análogos sustituidos con yodo-éster con el compuesto de piperazina como se ilustra en el Esquema 1 anterior (por ejemplo, del Compuesto 1.2 al Compuesto 1.3), que se lleva a cabo normalmente a 60 °C. Las temperaturas de reacción más bajas permiten ventajosamente la conservación de energía y/o reducen el potencial de formación de subproductos no deseados.

El presente proceso es aún más ventajoso, ya que permite que uno o más de los pasos de reacción se lleven a cabo a través del proceso, eliminando así la necesidad de aislar un producto de reacción intermedio antes de llevar a cabo uno o más pasos de reacción posteriores. En particular, (i) el producto de reacción de la etapa de bromación (es decir, los compuestos de las Fórmulas IV_b y IV_c) no necesita aislarse antes de la reacción con el compuesto de piperazina, y/o (ii) el producto de reacción de la etapa de cloración (es decir, el compuesto de la fórmula V_c) no necesita aislarse antes de la etapa de bromación, y / o (iii) los productos de reacción de la etapa de adición de conjugado (es decir, los compuestos de fórmulas VI_a y VI_b) no necesitan aislarse de una mezcla de productos de reacción que los comprende antes de separación (mediante, por ejemplo, resolución enzimática).

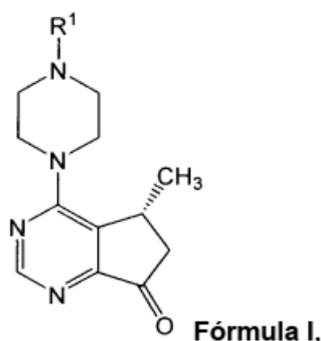
En una realización particular del presente proceso, se utilizan todas las ventajas del proceso a través mencionadas anteriormente, para reducir la duración del ciclo de producción general (como se ilustra, por ejemplo, el Esquema 3) por aproximadamente 20%, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente 60 % o más, en comparación, por ejemplo, con un proceso de este tipo que no utiliza estas ventajas a través del proceso para preparar un compuesto análogo sustituido con éster (como se ilustra, por ejemplo, en el Esquema 1). Adicionalmente, en esta realización particular, el compuesto de fórmula V_c no se aísla antes de la bromación, la reacción de bromación se lleva a cabo utilizando un agente de bromación más reactivo y condiciones de reacción de bromación más duras, como se detalla además en el presente documento. Aún más, la reacción de bromación se lleva a cabo con la destilación de los subproductos de reacción volátiles. Aún más, la mezcla isomérica que comprende los compuestos de las Fórmulas VI_a y VI_b no se aísla de la mezcla del producto de reacción antes de someterse a resolución enzimática. Aún más, los compuestos sustituidos con bromonitrilo de las Fórmulas IV_b e IV_c se hacen reaccionar con el compuesto de piperazina a aproximadamente temperatura ambiente.

La presente divulgación se refiere además a uno o más de los productos o compuestos de reacción intermedios, o sales de los mismos, preparados por el proceso.

A. Compuestos de (Ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina

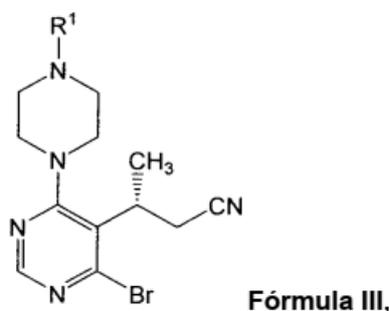
1. Etapa de ciclación

En una realización, la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



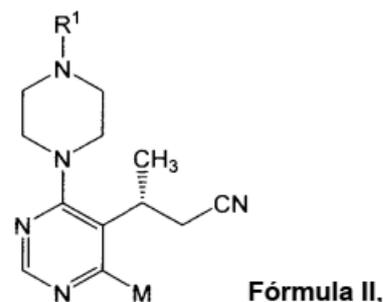
o una sal del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amino. El proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula III:

5



o una sal del mismo, con un agente de metalación para formar el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amino. Más particularmente, el proceso comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, con un agente de metalación para formar un compuesto de Fórmula II:

10



o una sal del mismo, en donde R^1 es como se ha definido previamente y M es un metal o metal de transición (tal como litio o magnesio) como se detalla más adelante, y después cicla el compuesto de Fórmula II o una sal del mismo, para formar el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo.

En ciertas realizaciones, R^1 es un grupo protector de amino, como se ha definido define en otra parte en el presente documento a continuación. En una o más realizaciones particulares, R^1 puede seleccionarse entre ftalimidilo, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, p-toluenosulfonilo y p-metoxibencilo. R^1 también puede seleccionarse entre $-C(O)-R^d$ o $-C(O)OR^d$, en donde R^d se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir o heterociclilo sustituido o sin sustituir. Realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en donde R^1 es:

(i) $-C(O)OR^d$, y además en donde R^d es t-butilo, bencilo o fluorenilmetilo (es decir, R^1 es t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo o fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc)); o (ii) $-C(O)R^d$, y además en donde R^d es metilo o trifluorometilo (es decir, R^1 es acetilo o trifluoroacetilo). En realizaciones a modo de ejemplo alternativas, R^1 es $-C(O)OR^d$ o $-C(O)R^d$, en donde R^d se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} y además en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un resto oxo, halo o fenilo. En determinadas realizaciones preferidas, R^1 se selecciona entre acetilo, trifluoroacetilo, ftalimidilo, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, p-toluenosulfonilo, p-metoxibencilo, t-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo y carbobenciloxi.

30

El agente de metalación, que se entiende que abarca metales y metales de transición, puede seleccionarse en general de cualquier agente de metalación que facilite la ciclación o el cierre del anillo para formar el anillo ciclopentilo. Normalmente, el agente de metalación es un compuesto organometálico, que puede comprender, por ejemplo, uno o más de litio y magnesio, y/o un halógeno. Más particularmente, el agente de metalación puede ser un compuesto o reactivo de organolitio (por ejemplo, R^xLi), un compuesto o reactivo de organomagnesio (por ejemplo, R^xMgZ), o un compuesto o reactivo de organomagnesio-litio (por ejemplo, $(R^x)_3MgLi$), en donde: (i) cada R^x presente se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterocicliilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R^x se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros; y, (ii) Z es un halógeno, y más particularmente es Cl, Br o I. En algunas realizaciones, cada R^x se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, pero más particularmente se selecciona entre isopropilo (iPr) o butilo (n-butilo, sec-butilo o t-butilo). Opcionalmente, también puede usarse un aditivo que actúe para modular la reactividad y/o la estabilidad del agente de metalación (por ejemplo, una amina, y más específicamente una diamina, aditivo o modificador).

Ejemplos de compuestos o reactivos de organomagnesio incluyen reactivos de Grignard como haluros de alquilmagnesio C_1-C_6 , y más particularmente incluyen iPrMgCl o sec-butilMgCl, que pueden usarse solos o como parte de un complejo de cloruro de litio (por ejemplo, iPrMgCl LiCl). (Véase, por ejemplo, Organomet. Chem., 2011,37, 1-26, pág. 7-13; y, A. Krasovskiy and P. Knochel, Angew. Chem., Int. Ed., 2004, 43, 333.) Ejemplos de compuestos o reactivos de organolitio incluyen alquillitio C_1-C_6 , y más particularmente incluyen n-butillitio, sec-butillitio y t-butillitio. Ejemplos de compuestos o reactivos de organomagnesio-litio (es decir, $(R^x)_3MgLi$), incluyen aquellos en donde R^x es alquilo C_1-C_6 , y más particularmente es por ejemplo isopropilo o butilo (por ejemplo, n-butilo, sec-butilo o t-butilo), tales compuestos que incluyen tri-n-butilmagnesiato de litio, triisopropilmagnesiato de litio y (isopropil)(di-n-butil)magnesiato de litio.

Aunque las condiciones particulares del proceso, incluido uno o más de tiempo de reacción, temperatura, disolvente, reactivo, cantidad de reactivo o reactivos, orden de adición de reactivo, pH, etc. pueden seleccionarse para optimizar la pureza y/o rendimiento del producto de reacción, en particular, el compuesto de Fórmula III puede ponerse en contacto con de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares del agente de metalación, y más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,4, o de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del agente de metalación. Además, en una realización particular, la acción de combinar o poner en contacto el compuesto de Fórmula III con el agente metalación puede ocurrir durante un período de tiempo o en etapas durante este paso de reacción, se determina la cantidad y/o el tiempo de cada adición para optimizar el rendimiento y/o la pureza, y/o asegurar que la adición final se produce cerca del final del tiempo de reacción. Por ejemplo, el agente de metalación puede añadirse en porciones aproximadamente iguales a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de Fórmula III durante un período de tiempo (por ejemplo, aproximadamente 4 horas), añadiéndose la porción final del mismo cerca del final del tiempo de reacción deseado.

En diversas realizaciones, el proceso para preparar el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, puede llevarse a cabo en un disolvente etéreo o de hidrocarburo, o una mezcla de estos disolventes (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF), metil *tert*-butil éter (MTBE), ciclopentil metil éter (CPME), éter dietílico, diisopropil éter, difenil éter, tolueno, etilbenceno, xileno, cumeno, pentano o heptano). Ejemplos de condiciones de reacción incluyen: (i) una temperatura de la reacción de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 0 °C, o menos (por ejemplo, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -25 °C, aproximadamente -50 °C o aproximadamente -75 °C); y/o (ii) llevar a cabo la reacción en condiciones sustancialmente anhidras (por ejemplo, aproximadamente 100 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 25 ppm o aproximadamente 10 ppm de agua o menos); y/o (iii) llevar a cabo la reacción en una atmósfera inerte (por ejemplo, en una atmósfera de helio, neón, argón o nitrógeno). En una realización particular, un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, de un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se realiza en MeTHF, solo o junto con tolueno, a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 15 °C, de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C, opcionalmente en condiciones anhidras y/o opcionalmente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno).

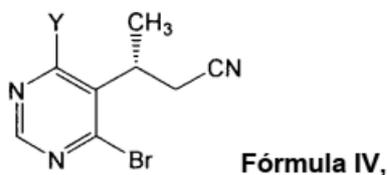
Además, debe entenderse que se puede realizar un procesamiento o procesamiento adicional de uno o más de los productos resultantes de la reacción de ciclación o cierre del anillo de la nota anterior, para obtener el producto final deseado (es decir, el compuesto de Fórmula I) usando medios conocidos en la técnica, tales como por ejemplo hidrólisis e una reacción intermedia de enamina para obtener el producto de cetona final. Véase, por ejemplo, WO 2013/173784.

En diversas realizaciones, la conversión o ciclación del compuesto de Fórmula III en el compuesto de Fórmula I es aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente el 99 % o más y/o el rendimiento del compuesto de Fórmula I es aproximadamente el 75%, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 % o más.

2. Etapa de adición de piperazina

En una realización, el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se prepara poniendo en contacto un compuesto de Fórmula IV:

5



o una sal del mismo, en donde Y se selecciona entre cloro y bromo, con un compuesto de piperazina que tiene la estructura:

10



o una sal del mismo, en donde Lv es un grupo saliente y R¹ es un grupo protector de amino, ambos como se definen en otra parte en el presente documento a continuación. En una realización ilustrativa, Y es bromo. En esta u otra realización a modo de ejemplo, R¹ puede ser, por ejemplo, alcóxicarbonilo (tal como t-butoxicarbonilo) o arilóxicarbonilo (tal como bencilóxicarbonilo). En estas u otras realizaciones a modo de ejemplo, Lv puede ser, por ejemplo, hidrógeno o halógeno. Como alternativa, sin embargo, uno o ambos de R¹ y Lv pueden seleccionarse de entre las otras opciones enumeradas en las definiciones proporcionadas en otra parte en el presente documento a continuación, o alternativamente de grupos protectores de amino y grupos salientes conocidos por los expertos en la materia, sin apartarse del alcance previsto del presente divulgación.

15

20

Aunque las condiciones particulares del proceso, incluyen tiempo de reacción, temperatura, disolvente, reactivo, cantidad de reactivo o reactivos, orden de adición de reactivo, pH, etc. pueden seleccionarse para optimizar la pureza y/o rendimiento del producto de reacción, en particular, el compuesto de Fórmula IV puede ponerse en contacto con aproximadamente 1 a 1,5 equivalentes molares del compuesto de piperazina, y más normalmente se pondrá en contacto con aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,4, o de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de la piperazina compuesto, con aproximadamente 1,15 equivalentes del compuesto de piperazina que se usa en una realización particular.

25

30

A este respecto, debe tenerse en cuenta que la temperatura de reacción y / o la cantidad de compuesto de piperazina añadido, entre otras consideraciones (por ejemplo, tipo y/o cantidad de base añadida o disolvente usado), normalmente se controlará u optimizará para limitar la cantidad de un subproducto de reacción sustituido con di-piperazina que se está formando (es decir, la formación de un compuesto en el que ambos átomos de bromo son desplazados o intercambiados con el compuesto de piperazina). Por ejemplo, en una o más realizaciones la reacción se realiza a una temperatura de menos de aproximadamente 60 °C, 50 °C, 40 °C o incluso 30 °C, con la reacción en una realización particular que se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 20 °C o aproximadamente 25 °C), usando por ejemplo N,N-diisopropiletilamina (DIEA) como una base (por ejemplo, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,75, aproximadamente 2 o más equivalentes molares de los mismos), y acetonitrilo (CH₃CN) como un disolvente (solo o junto con agua).

35

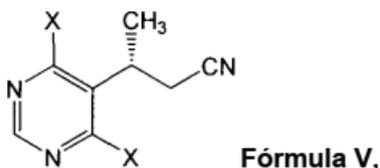
40

En diversas realizaciones, el rendimiento del compuesto de Fórmula III es de aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 % o más, y/o la pureza del mismo es aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 98 % o más.

45

3. Etapa de bromación

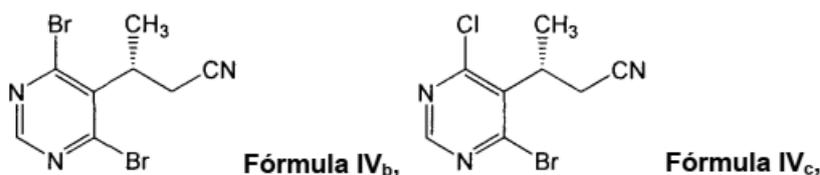
En una realización, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, se prepara por bromación de un compuesto de Fórmula V:



50

o una sal del mismo; en donde cada X se selecciona independientemente entre cloro e hidroxilo. En una realización particular, los dos sustituyentes X son hidroxilo, mientras que en otra realización los dos sustituyentes X son cloro.

- 5 A este respecto cabe destacar que, en algunos casos, la mezcla de reacción resultante puede contener tanto el compuesto sustituido con dibromo de Fórmula IV como un compuesto análogo sustituido con bromo-cloro, que si está presente será el producto de reacción menor. En general, la relación molar del compuesto de di-bromo al compuesto de bromo-cloro será, por ejemplo, aproximadamente 95:1, aproximadamente 96:1, aproximadamente 97:1, aproximadamente 98:1 más. Más particularmente, cuando un compuesto de dicloro de fórmula V se somete a
- 10 bromación, la mezcla de reacción resultante puede contener tanto el compuesto de Fórmula IV_b (en donde Y en la Fórmula IV es bromo), como el compuesto de Fórmula IV_c (en donde Y en la Fórmula IV es cloro):



- 15 la relación molar de los dos compuestos es como se indicó anteriormente.

El agente de bromación para la reacción se selecciona de entre los agentes de bromación conocidos que, cuando se ponen en contacto con el compuesto de Fórmula V en condiciones de reacción apropiadas, dan como resultado la formación de un subproducto volátil, y más específicamente un subproducto que se puede retirar de la mezcla de

20 reacción por destilación. En este sentido, en general, se cree que la eliminación de estos subproductos de la mezcla, a medida que se lleva a cabo la reacción, permite controlar mejor el equilibrio de la reacción, tal que la reacción favorezca el intercambio de halógeno (*es decir*, bromo) en ambos lugares, y más particularmente que ambos restos X en el compuesto de Fórmula V (es decir, ambos átomos de cloro en el compuesto de Fórmula V_c, o ambos restos hidroxilo en el compuesto de Fórmula V_b) se reemplazan con átomos de bromo. Tal enfoque permite una mayor

25 conversión al producto de reacción deseado, y reduce la cantidad de impurezas que de otro modo se forman.

Ejemplos de agentes de bromación incluyen, pero sin limitación, bromo, bromotrimetilsilano (o bromuro de trimetilsililo (TMSBr)), oxibromuro de fósforo (POBr₃), N-bromosuccinimida (NBS) y tribromuro de fósforo (PBr₃).

- 30 A este respecto, debe observarse que el agente de bromación puede añadirse a la mezcla de reacción, o alternativamente puede formarse *in situ*, usando métodos generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, el TMSBr podría prepararse *in situ* mediante la adición de cloruro de trimetilsililo (TMSCl) y bromuro sódico (NaBr) u otro bromuro de metal alcalino (por ejemplo, KBr, LiBr, MgBr₂, ZnBr₂ o bromuro de tetraalquilamonio), a la mezcla de reacción.

35 Aunque las condiciones particulares del proceso, incluyen tiempo de reacción, temperatura, disolvente, reactivo, cantidad de reactivo o reactivos, orden de adición de reactivo, pH, etc. pueden seleccionarse para optimizar la pureza y/o rendimiento del producto de reacción, en particular, el compuesto de Fórmula V se pondrá en contacto con aproximadamente 2 a aproximadamente 7 equivalentes molares del agente de bromación, y más normalmente se pondrá en contacto con aproximadamente 2,5 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5,

40 equivalentes molares de agente de bromación, con aproximadamente 3,5 equivalentes de agentes de bromación usándose en una realización particular, el agente de bromación se agrega en una sola alícuota o en múltiples alícuotas durante un período de tiempo. Además, o como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 80 °C, o de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 75 °C, usando

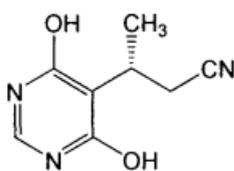
45 por ejemplo acetonitrilo (CH₃CN) como un disolvente, durante aproximadamente 15 horas a aproximadamente 20 horas, o aproximadamente 16 horas a aproximadamente 18 horas.

En diversas realizaciones, la conversión del compuesto de Fórmula V al compuesto de Fórmula IV es aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 % o más.

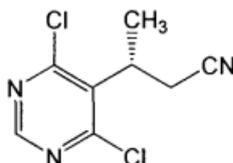
- 50 4. Etapa de cloración

El compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, puede prepararse bromando directamente el compuesto o la sal de Fórmula V, usando por ejemplo oxibromuro de fósforo o tribromuro de fósforo, o alternativamente un compuesto de

55 Fórmula V_b o una sal del mismo, a continuación. En una realización particular, sin embargo, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, se prepara clorando primero el compuesto de Fórmula V_b:

Fórmula V_b,

o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula V_c:

Fórmula V_c,

5

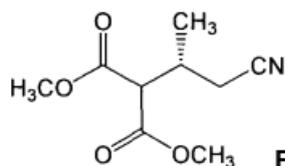
o una sal del mismo, y después bromando el compuesto o sal de Fórmula V_c para formar el compuesto o sal de Fórmula IV como se ha detallado anteriormente.

- 10 Las condiciones particulares del proceso, que incluyen tiempo de reacción, temperatura, selección de disolvente, reactivo, cantidad de reactivo o reactivos, orden de adición de reactivo, pH, etc. pueden seleccionarse para optimizar la pureza y/o rendimiento del producto de reacción. Por ejemplo, en diversas realizaciones, el compuesto de Fórmula V_b se pondrá en contacto con aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 equivalentes molares del agente de cloración, y más normalmente se pondrá en contacto con aproximadamente 2 a aproximadamente 4, o de
- 15 aproximadamente 2,5 a 3,5 equivalentes molares de agente de cloración, con aproximadamente 3 equivalentes de agentes de cloración usándose en una realización particular. En estas y otras realizaciones, los agentes de cloración adecuados incluyen, por ejemplo, oxiclورو de fósforo (POCl₃) y tricloruro de fósforo (PCl₃), entre otros. En estas u otras realizaciones más, la reacción se puede llevar a cabo pura, añadiéndose el agente de cloración (por ejemplo, POC_l₃) con una cantidad apropiada de base, tal como aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente
- 20 1,2 o más equivalentes molares de por ejemplo, 2,6-lutidina o N,N-dimetil anilina, en la ausencia de un disolvente. Como alternativa, la selección de una base y/o disolvente (por ejemplo, 2,6-lutidina con tolueno como disolvente) puede permitir que se logre el procesamiento a través, como se discute en otra parte del presente documento.

5. Etapa de síntesis de pirimidina

25

De acuerdo con la presente divulgación, el compuesto de pirimidina de Fórmula V_b o una sal de la misma, se prepara clicando un compuesto de Fórmula VI_b:

Fórmula VI_b,

30

o una sal del mismo. El proceso comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, con formamidina y más particularmente una sal del mismo, que incluye por ejemplo una sal acetato (es decir, acetato de formamidina).

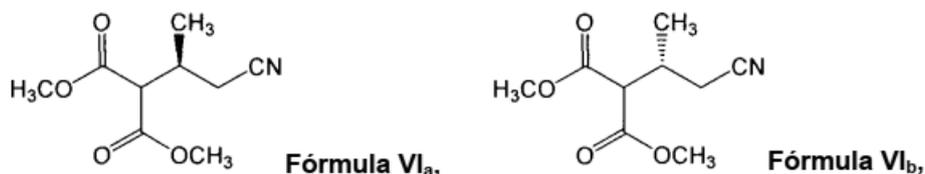
- 35 Las condiciones particulares del proceso, que incluyen tiempo de reacción, temperatura, selección de disolvente, reactivo, cantidad de reactivo o reactivos, orden de adición de reactivo, pH, etc. pueden seleccionarse para optimizar la pureza y/o rendimiento del producto de reacción. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la reacción puede realizarse en un disolvente de alcohol (por ejemplo, metanol). En estas y otras realizaciones, el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25 equivalentes molares de la formamidina, y más normalmente se pondrá en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,15, o de
- 40 aproximadamente 1 a aproximadamente 1,05, equivalentes molares de la formamidina, con aproximadamente 1,05 equivalentes de formamidina usándose en una realización particular. Además, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3 o más equivalentes molares de una base, tal como NaOMe, también pueden usarse en la reacción.

45

En diversas realizaciones, el rendimiento del compuesto de Fórmula V_b o una sal del mismo, es aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 % o más.

6. Etapas de adición conjugada y resoluciones enzimáticas

Además, el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, se prepara poniendo en contacto crotononitrilo con malonato para formar una mezcla isomérica de un compuesto de Fórmula VI_a y un compuesto de Fórmula VI_b:



o sales del mismo; y separando el compuesto o sal de Fórmula VI_b del compuesto o sal de Fórmula VI_a.

Las condiciones particulares del proceso, que incluyen tiempo de reacción, temperatura, selección de disolvente, reactivo, cantidad de reactivo o reactivos, orden de adición de reactivo, pH, etc. pueden seleccionarse para optimizar la pureza y/o rendimiento del producto de reacción. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la reacción de crotononitrilo con malonato puede llevarse a cabo en un disolvente alcohólico (por ejemplo, metanol) o en un disolvente, tal como el tetrahidrofurano (THF). En estas y otras realizaciones, el crotononitrilo se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares del malonato, y más normalmente se contactará con aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,4, o de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3, equivalentes molares del malonato, con aproximadamente 1,1 equivalentes de malonato usándose en una realización particular. Además, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8, o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6, equivalentes molares de una base, tal como metóxido sódico (NaOMe), *terc*-pentóxido sódico (o *terc*-amilato sódico, t-AmONa) y *terc*-pentóxido potásico, pueden añadirse, con aproximadamente 0,5 equivalentes molares usándose en una realización particular.

En diversas realizaciones, el rendimiento del compuesto de Fórmula VI_a o una sal del mismo, es aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 % o más.

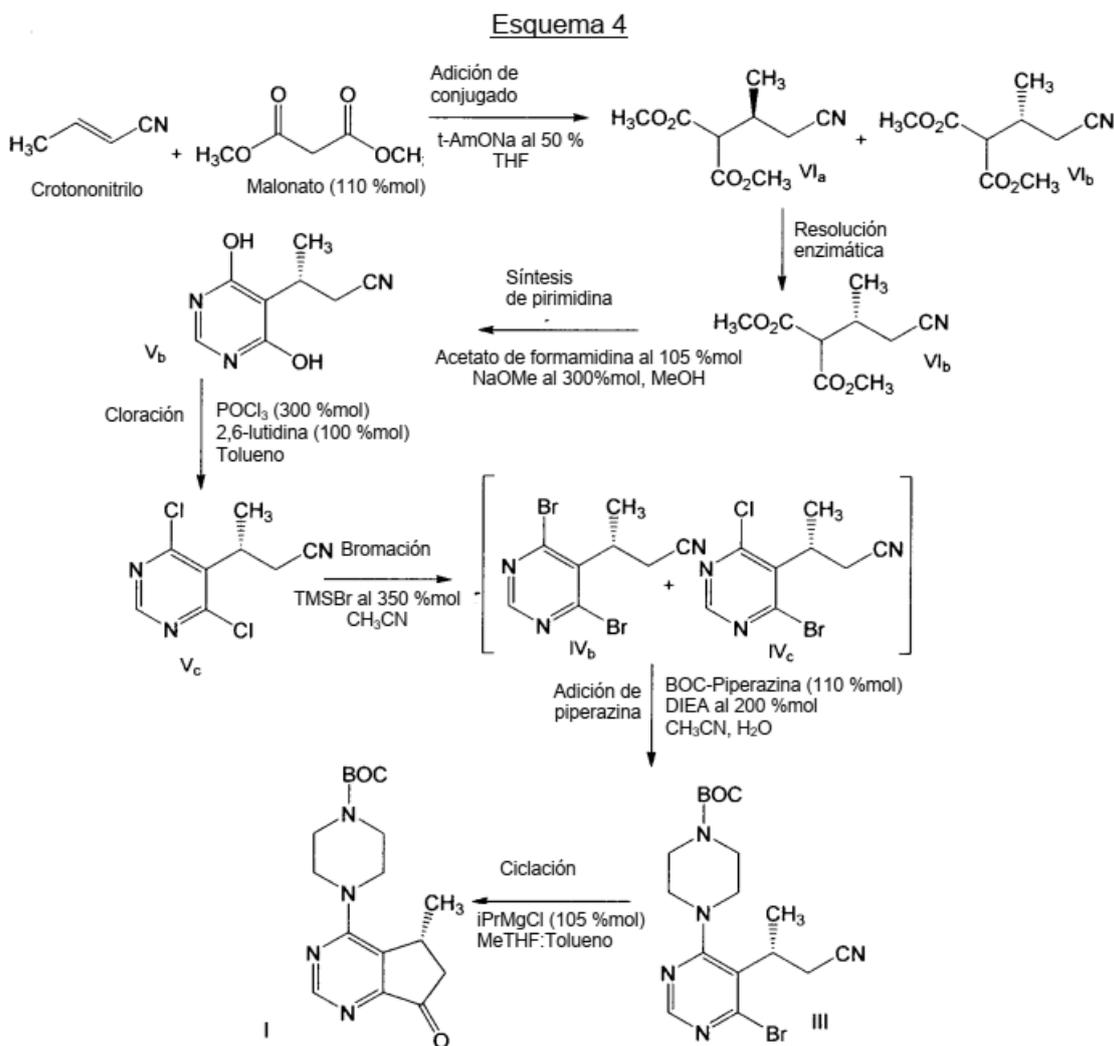
El compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, pueden separarse del compuesto de Fórmula VI_a o una sal del mismo, usando técnicas conocidas generalmente en la técnica para la separación de isómeros. En una realización particular, sin embargo, el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, se separa de la mezcla isomérica que lo contiene y el compuesto de Fórmula VI_a o una sal del mismo, por resolución enzimática. La resolución enzimática de la mezcla isomérica se puede lograr usando técnicas generalmente conocidas en la técnica, que incluyen, por ejemplo, poner en contacto la mezcla isomérica con una enzima lipasa adecuada, para hidrolizar selectivamente un resto éster del compuesto de Fórmula VI_a, o una sal del mismo, que el compuesto de Fórmula VI_b, o la sal del mismo, puede separarse del compuesto hidrolizado. Las enzimas lipasa adecuadas incluyen, por ejemplo, aquellas enzimas se originaron de un microorganismo de *Candida*, tales como *Candida cylindracea* y *Candida rugosa*, un microorganismo de *Chromobacterium chocolateum*, hígado de cerdo y un microorganismo termofílico. hígado de cerdo y un microorganismo termofílico, por ejemplo, el documento WO 2013/173736, así como en los Ejemplos 2b y 2c del presente documento. Como alternativa y más particularmente, la resolución enzimática de la mezcla isomérica se puede lograr poniendo en contacto la mezcla isomérica con una enzima nitrilasa adecuada, para hidrolizar selectivamente el resto nitrilo del compuesto de Fórmula VI_a, o una sal del mismo, tal que el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, puede separarse del compuesto hidrolizado. Las enzimas nitrilasa adecuadas incluyen, por ejemplo, la enzima referenciada en el Ejemplo 2a, 2d y 2e en el presente documento.

Las técnicas y condiciones particulares del proceso para la separación, y más particularmente la resolución enzimática, del compuesto o sal de Fórmula VI_b del compuesto o sal de Fórmula VI_a, incluyendo tipo de enzima, tiempo de reacción, temperatura, selección de disolvente, reactivo, cantidad de reactivo o reactivos, orden de adición de reactivo, pH, etc. pueden seleccionarse para optimizar la pureza deseada del producto y/o el rendimiento y/o el tiempo de reacción. Por ejemplo, en diversas realizaciones, una mezcla que comprende los compuestos de las Fórmulas IV_a y IV_b, o sales de los mismos, una enzima nitrilasa, un disolvente (tal como agua), una base (tal como NaOH), y/o un tampón (tal como KH₂SO₄ o K₂SO₄ o Na₂B₄O₇·10H₂O), pueden usarse para llevar a cabo la resolución enzimática a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 20-25 °C), durante un periodo de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 48 horas o más, con un periodo de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas usándose normalmente en una o más realizaciones.

En diversas realizaciones, el rendimiento del compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, es aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 % o más.

7. Mejoras a través del proceso y eficiencia general del proceso

A fines ilustrativos, El esquema 4 a continuación generalmente ilustra una realización representativa del proceso de la presente divulgación, así como diversos compuestos e intermedios abarcados por la presente divulgación. Realizaciones más detalladas, que incluyen condiciones de proceso específicas y reagentes, se proporcionan adicionalmente en los Ejemplos que siguen. Los expertos en la materia apreciarán que otras condiciones de reacción, incluyendo reactivos, concentraciones de reactivos o equivalentes molares, disolventes, temperatura de reacción, duración de la reacción, etc., así como el tratamiento necesario (por ejemplo, tratamiento con ácido o base), se puede usar de acuerdo con el presente proceso, para obtener los compuestos e intermedios deseados, sin apartarse del alcance previsto de la presente divulgación. Por consiguiente, los detalles presentados en el presente documento no deben ser vistos en un sentido limitante.



Debe observarse que el proceso de la presente divulgación es particularmente ventajoso porque dos o más de los pasos del proceso, como se ilustra, por ejemplo, en el Esquema 4 anterior, pueden llevarse a cabo en serie o secuencia, sin aislamiento del producto de reacción intermedio.

En una realización particular, después de la cloración del compuesto de Fórmula V_b o una sal del mismo, el compuesto resultante de Fórmula V_c o una sal del mismo, no se aísla antes de someterse a bromación para formar los compuestos de Fórmula IV (es decir, IV_b e IV_c) o sales de los mismos. En esta u otra realización particular, los compuestos de Fórmula IV (es decir, IV_b e IV_c) o sales de los mismos, no se aíslan después de la bromación del compuesto de Fórmula V_c o una sal del mismo, antes de la reacción con el compuesto de piperazina, como se detalla anteriormente. En aquellas realizaciones en las que esta secuencia de reacción de tres pasos se lleva a cabo sin aislamiento de los intermedios indicados (es decir, cloración, bromación y reacciones de adición de piperazina se llevan a cabo sin aislamiento de los compuestos de Fórmula V_c , IV_b/IV_c y III , o sales de los mismos, respectivamente), el rendimiento promedio es normalmente de aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 % o más. En esta u otra realización particular más, la mezcla isomérica que comprende los

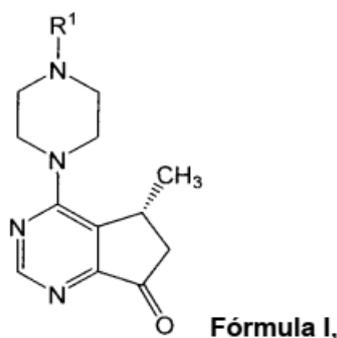
compuestos de Fórmula VI_a y Fórmula VI_b, o sales de los mismos, no se aísla de la mezcla del producto de reacción antes de la separación adicional del compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, del compuesto de Fórmula VI_a o una sal del mismo; es decir, los compuestos de Fórmula VI_a y Fórmula VI_b o sales de los mismos, no se aíslan antes de la reacción del compuesto de Fórmula VI_a o una sal del mismo con una enzima adecuada (por ejemplo, una enzima nitrilasa), para separar el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona ventajosamente o permite llevar a cabo las etapas de reacción a través del proceso mencionados anteriormente, eliminando así la necesidad de aislar múltiples intermedios de reacción (por ejemplo, la cloración/bromación se realiza a través del proceso, la bromación/adición de piperazina se realiza a través del proceso, la cloración/bromación/adición de piperazina se realiza a través del proceso, la resolución enzimática se realiza a través del proceso o todos estos pasos de reacciones observadas que se realizan a través del proceso).

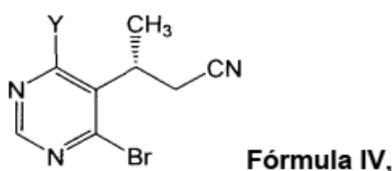
En una realización a modo de ejemplo del presente proceso, se utilizan todas las etapas del proceso mencionados anteriormente; es decir, la etapa de resolución enzimática, así como las etapas de cloración/bromación/adición de piperazina, se realizan a través del proceso, en donde los diversos productos de reacción que se forman por cada etapa no se aíslan antes de que se lleve a cabo la siguiente etapa de reacción. Por lo tanto, el presente proceso permite ventajosamente mejoras significativas en la eficiencia del proceso. Por ejemplo, la duración promedio del ciclo de producción general del presente proceso (como se ilustra, por ejemplo, en el Esquema 4) se reduce, en comparación, por ejemplo, con la duración promedio del ciclo de producción general para un proceso de este tipo que no utiliza estas ventajas a través del proceso para preparar un compuesto análogo sustituido con éster (como se ilustra, por ejemplo, por el Esquema 1), por aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente 70 % o más, debido a que se utilizan menos etapas del proceso (por ejemplo, menos pasos de aislamiento) y/o tiempos de reacción más cortos (por ejemplo, menos tiempo necesario para la resolución enzimática usando una enzima nitrilasa, en comparación, por ejemplo, con la resolución enzimática usando una enzima lipasa). En otra realización, la resolución enzimática usando una enzima nitrilasa a pH elevado (por ejemplo, un pH de aproximadamente 9,2) exhibe aproximadamente una velocidad de reacción doble y una selectividad más alta (E) en comparación con la resolución de nitrilasa que tiene un pH inicial de aproximadamente 7,2 o una resolución usando una enzima lipasa.

8. Realizaciones a modo de ejemplo

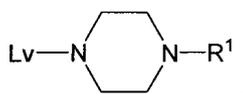
En una primera realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula I:



o una sal del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino, se prepara mediante un proceso que comprende: (a) poner en contacto un compuesto de Fórmula IV:

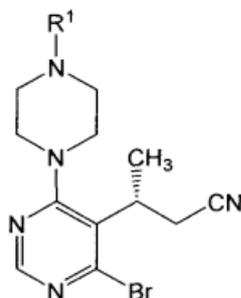


o una sal del mismo, en donde Y se selecciona entre cloro y bromo, con un compuesto de piperazina que tiene la estructura:



45

o una sal del mismo, en donde Lv es un grupo saliente y R¹ es un grupo protector de amino, para formar un compuesto de Fórmula III:



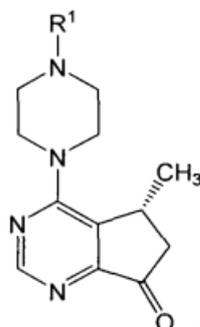
Fórmula III,

5

o una sal del mismo; y, (b) poner en contacto el compuesto de Fórmula III, o una sal del mismo, con un agente de metalación para formar el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo.

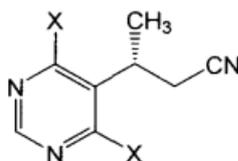
- 10 En un aspecto de la primera realización a modo de ejemplo, R¹ es H, o es un grupo protector de amino seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y fluorenilmetiloxicarbonilo. En otro aspecto, Y es bromo. En otro aspecto, Lv es hidrógeno o halógeno. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del compuesto de piperazina y en otro aspecto esta reacción se realiza a aproximadamente temperatura ambiente. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del agente de metalación, y en otro aspecto el agente de metalación es un reactivo de Grignard seleccionado entre un haluro de organomagnesio y un reactivo de organolitio.

- 20 En una segunda realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula I:



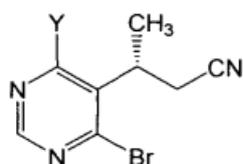
Fórmula I,

- 25 o una sal del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino, se prepara mediante un proceso que comprende: (a) bromar un compuesto de Fórmula V:



Fórmula V,

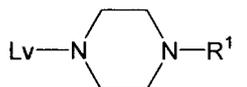
- 30 o una sal del mismo, en donde cada X se selecciona independientemente entre cloro e hidroxilo, para formar un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV,

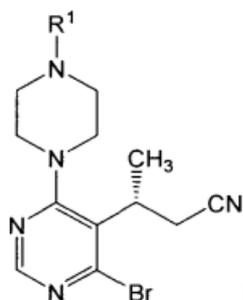
o una sal del mismo, en donde Y se selecciona entre cloro y bromo; (b) poner en contacto el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, con un compuesto de piperazina que tiene la estructura:

5



o una sal del mismo, en donde Lv es un grupo saliente y R¹ es un grupo protector de amino, para formar un compuesto de Fórmula III:

10



Fórmula III,

o una sal del mismo; y, (c) poner en contacto el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, con un agente de metalación para formar el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo.

15

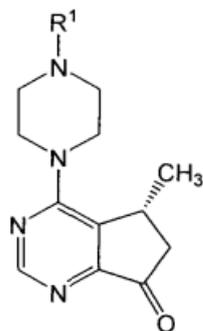
En un aspecto de la segunda realización a modo de ejemplo, R¹ es H, o es un grupo protector de amino seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y fluorenilmetiloxicarbonilo. En otro aspecto, X es cloro. En otro aspecto, Y es bromo. En otro aspecto, Lv es hidrógeno o halógeno. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula V o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 2 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de un agente de bromación y en otro aspecto el agente de bromación es bromuro de trimetilsililo. En otro aspecto, la reacción de bromación se realiza de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 75 °C, y en otro aspecto la destilación se usa para retirar los subproductos volátiles. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del compuesto de piperazina y en otro aspecto esta reacción se realiza a aproximadamente temperatura ambiente. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del agente de metalación, y en otro aspecto el agente de metalación es un reactivo de Grignard seleccionado entre un haluro de organomagnesio y un reactivo de organolitio. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, no se aísla después de la reacción de bromación y antes de la reacción con el compuesto de piperazina.

20

25

30

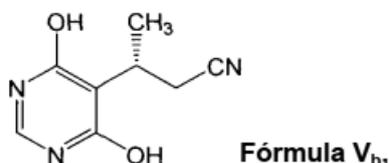
En una tercera realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula I:



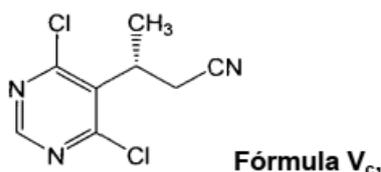
Fórmula I,

35

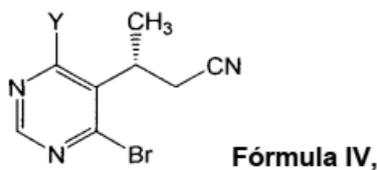
o una sal del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino, se prepara mediante un proceso que comprende: (a) clorar un compuesto de Fórmula V_b:



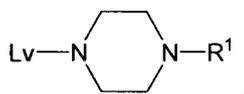
5 o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula V_c:



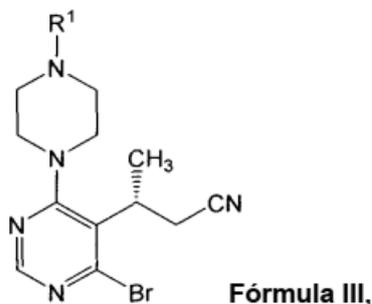
10 o una sal del mismo; (b) bromar el compuesto de Fórmula V_c o una sal del mismo, para formar el compuesto de Fórmula IV:



15 o una sal del mismo, en donde Y se selecciona entre cloro y bromo; (c) poner en contacto el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, con un compuesto de piperazina que tiene la estructura:



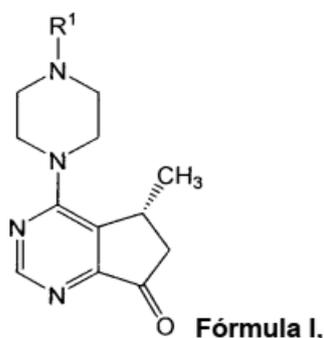
20 o una sal del mismo, en donde Lv es un grupo saliente y R¹ es un grupo protector de amino, para formar un compuesto de Fórmula III:



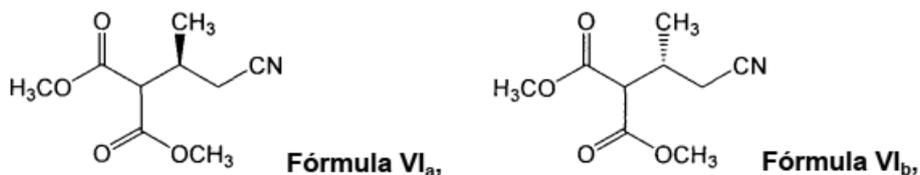
25 o una sal del mismo; y, (d) poner en contacto el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, con un agente de metalación para formar el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo.

30 En un aspecto de la tercera realización a modo de ejemplo, R¹ es H, o es un grupo protector de amino seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y fluorenilmetiloxicarbonilo. En otro aspecto, Y es bromo. En otro aspecto, Lv es hidrógeno o halógeno. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula V_b o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, o aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares de un agente de cloración y en otro aspecto el agente de cloración es oxiclورو de fósforo. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula V o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 2 a aproximadamente 7 o

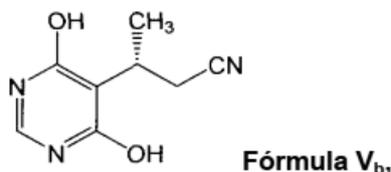
- de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de un agente de bromación y en otro aspecto el agente de bromación es bromuro de trimetilsililo. En otro aspecto, la reacción de bromación se realiza de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 75 °C, y en otro aspecto la destilación se usa para retirar los subproductos volátiles. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del compuesto de piperazina y en otro aspecto esta reacción se realiza a aproximadamente temperatura ambiente. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del agente de metalación, y en otro aspecto el agente de metalación es un reactivo de Grignard seleccionado entre un haluro de organomagnesio y un reactivo de organolitio. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, no se aísla después de la reacción de bromación y antes de la reacción con el compuesto de piperazina. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula V_c o una sal del mismo, no se aísla después de la reacción de cloración y antes de la reacción de bromación.
- 15 En un cuarto ejemplo de realización de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula I:



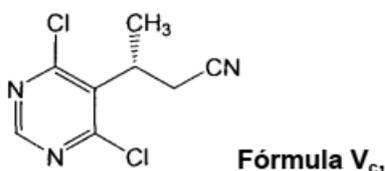
- o una sal del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino, se prepara mediante un proceso que comprende: (a) poner en contacto crotononitrilo con malonato para formar una mezcla isomérica que comprende un compuesto de Fórmula VI_a y el compuesto de Fórmula VI_b:



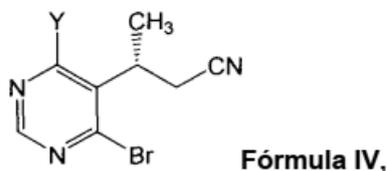
- o sales del mismo; (b) separar el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, a partir del compuesto de Fórmula VI_a o una sal del mismo, en la mezcla isomérica; (c) poner en contacto el compuesto separado de Fórmula VI_b o una sal del mismo, con una sal formamídina para formar el compuesto de Fórmula V_b:



- o una sal del mismo; (d) clorar el compuesto de Fórmula V_b o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula V_c:



o una sal del mismo; (e) bromar el compuesto de Fórmula V o una sal del mismo, para formar el compuesto de Fórmula IV:



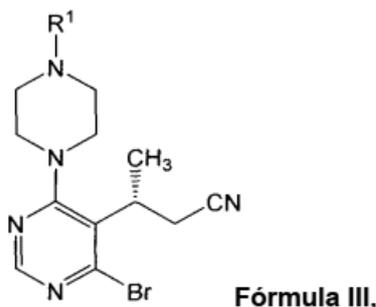
5

o una sal del mismo, en donde Y se selecciona entre cloro y bromo; (f) poner en contacto el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, con un compuesto de piperazina que tiene la estructura:



10

o una sal del mismo, en donde Lv es un grupo saliente y R¹ es un grupo protector de amino, para formar un compuesto de Fórmula III:



15

o una sal del mismo; y, (g) poner en contacto el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, con un agente de metalación para formar el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo.

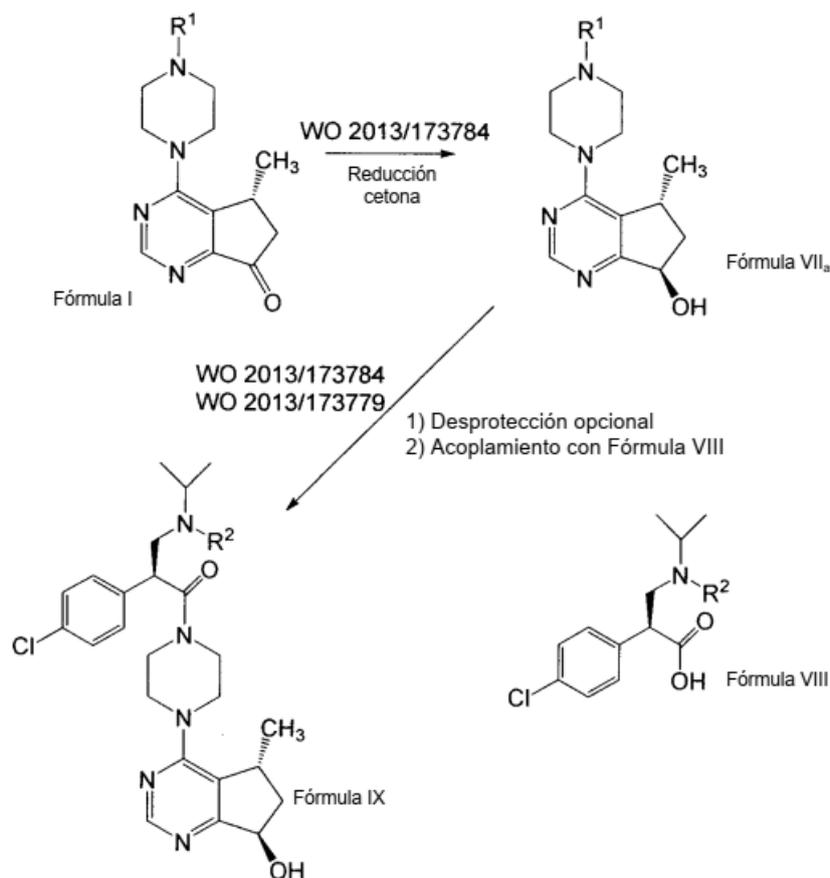
- 20 En un aspecto de la cuarta realización a modo de ejemplo, R¹ es H, o es un grupo protector de amino seleccionado entre t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y fluorenilmetiloxicarbonilo. En otro aspecto, Y es bromo. En otro aspecto, Lv es hidrógeno o halógeno. En otro aspecto, el crotononitrilo se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de malonato. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, se separa a partir del compuesto Fórmula VI_a o una sal del mismo, en la mezcla isomérica por resolución enzimática, y en otro aspecto el compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo, se separa poniendo en contacto la mezcla isomérica con una enzima nitrilasa. En otro aspecto, el compuesto separado de Fórmula VI_b o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25, o aproximadamente 1 a aproximadamente 1,15 equivalentes molares de una sal formamidina para formar el compuesto de Fórmula V_b y en otro aspecto la sal formamidina es acetato de formamidina. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula V_b o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, o aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares de un agente de cloración y en otro aspecto el agente de cloración es oxiclورو de fósforo. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula V o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 2 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de un agente de bromación y en otro aspecto el agente de bromación es bromuro de trimetilsililo. En otro aspecto, la reacción de bromación se realiza de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 75 °C, y en otro aspecto la destilación se usa para retirar los subproductos volátiles. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del compuesto de piperazina y en otro aspecto esta reacción se realiza a aproximadamente temperatura ambiente. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se pone en contacto con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares del agente de metalación, y en otro aspecto el agente de metalación es un reactivo de Grignard seleccionado entre un haluro de organomagnesio y un reactivo de organolitio. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo, no se aísla después de la reacción de bromación y antes de la reacción con el compuesto de piperazina. En otro aspecto, el compuesto de Fórmula V_c o una sal del mismo, no se aísla después de la reacción de cloración y antes de la reacción de bromación. En otro aspecto, los compuestos de las Fórmulas VI_b y VI_a o sales de los mismos, en la mezcla isomérica no se aíslan antes de la resolución enzimática.
- 45

B. Síntesis de inhibidores de AKT

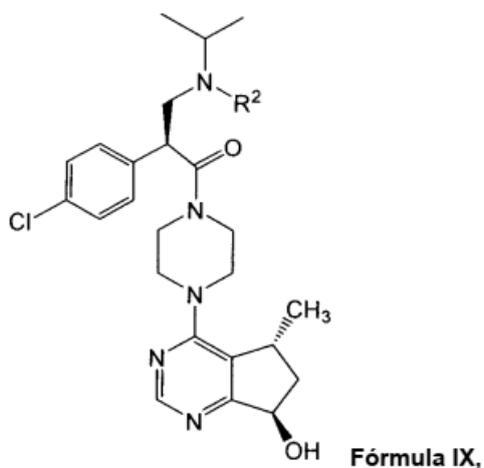
5 La presente divulgación se refiere además al uso de los compuestos de Fórmula I o una sal de los mismos, como un intermedio en la síntesis de Ipatasertib (es decir, (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona), como se divulga por ejemplo en la Pat. de EE. UU. n.º 8.063.050 (véase, por ejemplo, Ejemplo 14 del mismo). El Esquema 5 a continuación generalmente ilustra una realización del proceso de la presente divulgación, así como diversos compuestos e intermedios abarcados por la presente divulgación, en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, se usa para preparar Ipatasertib, en forma protegida o no protegida o una sal del mismo.

10

Esquema 5



15 En particular, los compuestos de Fórmula I o una sal del mismo, pueden usarse para preparar un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo (es decir, Ipatasertib, en forma protegida o no protegida o una sal del mismo):

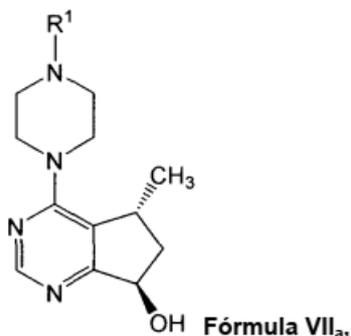


en donde R^2 es hidrógeno o un grupo protector de amino, como se define en otra parte en el presente documento a continuación, y más particularmente como se define en el contexto de R^1 anteriormente.

5

A este respecto, debe observarse que pueden usarse diversos esquemas y procesos de reacción adecuados de acuerdo con la presente divulgación, para convertir el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en un compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo. En una realización particular, sin embargo, el proceso comprende primero preparar el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, como se establece anteriormente. El compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, después se reduce para formar un compuesto de Fórmula VII_a:

10

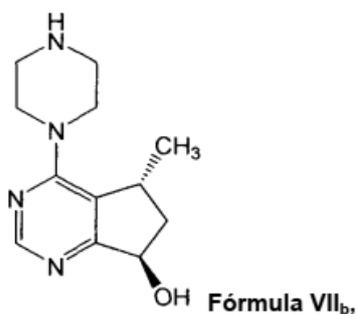


15

o una sal del mismo. Más particularmente, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, se somete a reducción estereoselectiva poniendo en contacto con un agente reductor que comprime una enzima adecuada, tal como una enzima cetoreductasa y opcionalmente una fuente de hidruro, como se divulga en por ejemplo, el documento WO 2013/173784, para obtener el isómero de Fórmula VII_a.

20

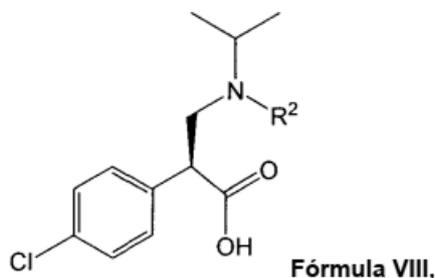
Si R^1 es a grupo protector, el compuesto de Fórmula VII_a o una sal del mismo, puede desprotegerse usando medios generalmente conocidos en la técnica (por ejemplo, haciendo reaccionar con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico) para formar un compuesto de Fórmula VII_b,



25

o una sal del mismo. El compuesto de Fórmula VII_b o una sal del mismo, después se concentra con un compuesto de

Fórmula VIII:



5 o una sal del mismo, para obtener el compuesto de Fórmula IX. El acoplamiento del compuesto de Fórmula VII_b o una
 10 sal del mismo, con el compuesto o sal de Fórmula VIII, puede conseguirse usando medios conocidos en la técnica y/o
 como se divulga en por ejemplo, el documento WO 2013/173784 o el documento WO 2013/173779, y en una
 realización pueden incluir el uso de un agente de acoplamiento adecuado como se divulga en el presente documento.
 Además, el método de preparar un compuesto de Fórmula VIII o una sal del mismo, se describe en por ejemplo, la
 Patente de EE. UU. n.º 8.063.050 y WO 2013/173779.

C. Productos de reacción y compuestos intermedios

15 Debe observarse que la presente divulgación aún se refiere adicionalmente a uno o más del producto de reacción
 sustituido con nitrilo o compuestos intermedios de reacción, o sales de los mismos, preparado por los procesos
 ilustrados en el presente documento, que incluyen por ejemplo los compuestos de las Fórmulas V_b, V_c, IV_b y/o III o
 sales de los mismos, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

D. DEFINICIONES

20 Con respecto a la presente divulgación, los siguientes términos tienen los significados mostrados a continuación.

25 "Acilo" significa un carbonilo que contiene un sustituyente representado por la fórmula -C(O)-R en la cual R es
 hidrógeno, alquilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, cicloalquil-alquilo sustituido o heterociclil-alquilo sustituido en donde
 el alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo están de manera independientemente opcionales sustituidos y son como se
 definen en el presente documento. Los grupos acilo incluyen alcanóilo (por ejemplo, acetilo), aroilo (por ejemplo,
 benzoílo) y heteroaróilo (por ejemplo, piridinoilo).

30 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de
 cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, y en otra realización de uno a seis átomos de
 carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más
 sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo
 (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (iPr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo
 (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propil (i-Bu, ibutilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -
 35 CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, tbutilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-
 CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo
 (CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-
 CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo
 (C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-
 40 metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-
 C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (CH(CH₃)C(CH₃)₂), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

45 El término "alquileno" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado
 lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, y en otra realización de uno a seis átomos de carbono, en donde
 el radical alquileno puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se
 describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, 2-
 metilpropileno, pentileno y similares.

50 El término "alquenilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de
 cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, y en otra realización de dos a seis átomos de carbono,
 con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² carbono-carbono, en donde el radical alquenilo
 puede estar sustituido opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente
 documento e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los
 ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), 1-propenilo, 1-buten-1-ilo, 1-
 55 buten-2-ilo y similares.

El término "alquinilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, y en otra realización de dos a seis átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp, carbono-carbono, en donde el radical alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-C\equiv CH$) y propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$).

El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente lineal o ramificado representado por la fórmula $-OR$ en la cual R es alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, los cuales pueden sustituirse adicionalmente opcionalmente como se define en el presente documento. Los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, mono-, di- y trifluorometoxi y ciclopropoxi.

"Amino" significa aminas primarias (es decir, $-NH_2$), secundarias (es decir, $-NRH$), terciarias (es decir, $-NRR$) y cuaternarias (es decir, $-N^+RRR^+$), que están opcionalmente sustituidas, en las cuales R es independientemente alquilo, alcoxi, un cicloalquilo, un heterociclilo, cicloalquilo, -alquilo sustituido o heterociclicualquilo sustituido en donde el alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento. Las aminas secundarias y terciarias particulares son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina en donde los alquilos y arilos son como se definen aquí y están independientemente opcionalmente sustituidos. Las aminas secundarias y terciarias particulares son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo" y "anillo carbocíclico" como se usan en el presente documento se usan indistintamente y se refieren a radicales hidrocarbonados cíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono, y en otra realización de tres a ocho átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclico y policíclico (por ejemplo, bicíclico y tricíclico), en donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado a un anillo cicloalquilo o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen aquellos que tienen 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como sistemas unidos por puentes como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "arilo" como se usa en el presente documento significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático.

Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, los radicales se obtienen a partir de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico", como se usa en el presente documento, se usan indistintamente y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 12 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos en el anillo C, en donde uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Una realización incluye heterociclos de átomos de anillo de 3 a 7 miembros en los que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos en el anillo C, en donde uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales en donde los radicales heterociclos están condensados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizínilo y N-piridil ureas. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido a C o unido a N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo ($=O$) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclos en el presente documento se sustituyen de manera opcional independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 o 7 miembros e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

"Grupo saliente" se refiere a una porción de un primer reactivo en una reacción química que se desplaza del primer reactivo en la reacción química. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, halógeno, grupos hidroxilo, grupos sulfhidrilo, grupos amino (por ejemplo -NRR, en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido), grupos sililo (por ejemplo -SiRRR, en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido), -N(R)OR (en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido), grupos alcoxi (por ejemplo -OR, en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido), grupos tiol (por ejemplo -SR, en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido), grupos sulfoxilo (por ejemplo -OS(O)₁₋₂R, en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido), grupos sulfamato (por ejemplo -OS(O)₁₋₂NRR, en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido), grupos carbamato (por ejemplo -OC(O)₂NRR, en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido) y grupos carbonato (por ejemplo -OC(O)₂RR, en donde R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterocíclico y R está de manera independiente opcionalmente sustituido). Ejemplos de grupos sulfoxilo incluyen, pero sin limitación, grupos alquilsulfoxilo (por ejemplo metil sulfoxilo (grupo mesilato) y trifluorometilsulfoxilo (grupo triflato)) y grupos arilsulfoxilo (por ejemplo p-toluenosulfoxilo (grupo tosilato) y p-nitrosulfoxilo (grupo nosilato)). Otros ejemplos de grupos salientes incluyen grupos amino sustituidos y no sustituidos, tales como amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilamino, alcoxilamino, N-alquil-N-alcoxi-amino, acilamino, sulfonilamino y similares.

"Grupo protector de amino" como se usa en el presente documento se refiere a grupos empleados comúnmente para evitar que los grupos amino reaccionen durante las reacciones llevadas a cabo en otros grupos funcionales. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos carbamatos, amidas, alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomo que pueden retirarse para regenerar el grupo amina deseado. Los grupos protectores de amina particulares son Ac (acetilo), trifluoroacetilo, ftalimida, Bn (bencilo), Tr (trifenilmetilo o tritilo), bencilidenilo, p-toluenosulfonylo, Pmb (p-metoxibencilo), Boc (terc-butiloxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonil) y Cbz (carbocenciloxi). Ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en: Wuts, P. G. M. and Greene, T. W. (2006) Asunto principal, en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, Estados Unidos. La expresión "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino anteriores.

El término "sustituido" como se usa en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo (=O), se reemplazan dos átomos de hidrógeno. "Sustituyentes" dentro del contexto de esta invención incluyen, pero sin limitación, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, alquilo sustituido, tioalquilo, haloalquilo (incluyendo perhaloalquilo), hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -NR^eR_r, -NR^eC(=O)R^f, -NR^eC(=O)NR^eR^f, -NR^eC(=O)OR^f-NR^eSO₂R_r, -OR^e, -C(=O)R^e-C(=O)OR^e, -C(=O)NR^eR^f, -OC(=O)NR^eR^f, -SR^e, -SOR^e, -S(=O)₂R^e, -OS(=O)₂R^e, -S(=O)₂OR^e, en donde R^e y R^f son los mismos o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido.

El término "halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "un" como se usa en el presente documento significa uno o más.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro per se y en una realización más o menos 20 % del valor dado. Por ejemplo, una descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Una "sal" de los diversos compuestos e intermedios divulgados y preparados en el presente documento generalmente se refiere esencialmente a cualquier forma de sal reconocida por un experto en la técnica como adecuada en la fabricación de los compuestos e intermedios de la presente divulgación. Se entiende que "sal" como se usa en el presente documento abarca, pero sin limitación, "sales farmacéuticamente aceptables", e incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Las sales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto precursor.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de otra manera indeseables, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos pueden seleccionarse entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Las "sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables" incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Particularmente las sales de adición de bases son el amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Las bases no tóxicas particularmente orgánicas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

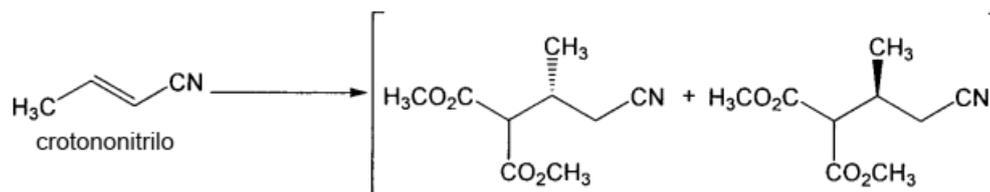
Los compuestos de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, incluyen los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo de carbono ^{13}C o ^{14}C , o uno o más átomos de nitrógeno se reemplazan por un átomo de nitrógeno ^{15}N o uno o más átomos de azufre se reemplazan por un átomo de azufre ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S , o uno o más átomos de oxígeno se reemplazan por un átomo de oxígeno ^{17}O o ^{18}O están dentro del alcance de esta invención.

Cabe señalar que los compuestos detallados en este documento pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros (como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros). Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del ámbito de la divulgación, a menos que se indique otra cosa. Se pueden preparar estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos ya conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas o enriquecidas en estereoisómero de tales compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, reactivos de resolución quiral y similares.

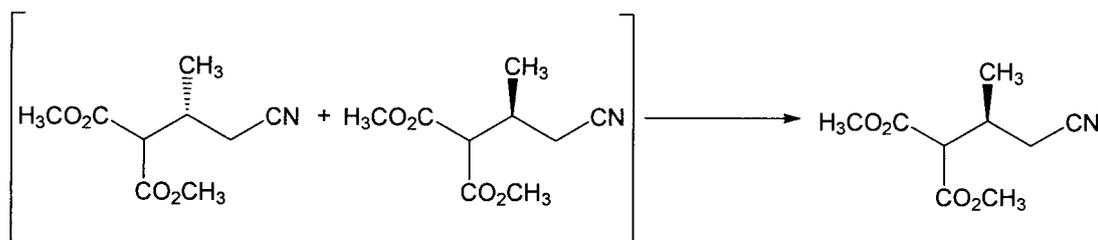
Mientras los procesos y compuestos de la presente divulgación se describen en el presente documento junto con las realizaciones enumeradas en particular, debe entenderse que no pretenden limitar el alcance de la divulgación a estas realizaciones. Por el contrario, la divulgación está destinada a cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

La presente divulgación puede entenderse adicionalmente por referencia a los siguientes Ejemplos, que proporcionan detalles para la preparación de los diversos compuestos ilustrados en el Esquema 4, anterior.

Ejemplo 1: Adición de conjugado de malonato

- 5 **Dimetil-2-(1-cianopropan-2-il)malonato:** Se añadió *terc*-pentóxido sódico (65,7 g) a THF (900 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos (min). Se añadió dimetilmalonato (433 g) y después la mezcla se calentó a 60-70 °C. Se añadió crotonitrilo (200 g), mientras que se mantenía la temperatura interna a 60-70 °C. La mezcla se agitó hasta la finalización de la reacción y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (HCl) en metanol (MeOH) hasta que la mezcla alcanzó un pH de entre 7-8 y después se filtró. La torta de filtro se aclaró con THF (360 g).
- 10 La solución o filtrado recogido se destiló para retirar volátiles y proporcionó dimetil-2-(1-cianopropan-2-il)malonato en bruto en forma de un aceite de color incoloro a amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,67 (s, 6H), 3,51 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 2,68 (dd, 1H, *J* = 5, 17 Hz), 2,54 (dd, 1H, *J* = 8, 17 Hz), 2,44 (m, 1H), 1,04 (d, 3H, *J* = 7 Hz).

15 **Ejemplo 2: Resolución enzimática**

Se llevaron a cabo resoluciones enzimáticas a modo de ejemplo como se detalla a continuación.

- 20 **Ejemplo 2a - Dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato a través de Nitrilasa.** Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 1500 ml equipado con un agitador KPG, un termómetro y un embudo cuentagotas se cargó con 69,7 g (400 mmol) de sulfato potásico y 5,44 g (40 mmol) de dihidrogenofosfato potásico en 800 ml de agua desionizada (pH 4,85). Se añadió gota a gota hidróxido sódico (3,87 g, solución ac. al 32 %) en agitación hasta un pH final de 7,2, y después la solución se agitó durante 15 min. Se añadió 2-(1-cianopropan-2-il)malonato de dimetilo (199,5 g, 1,00 mol, 98 % p/p) y después la emulsión bifásica se agitó durante 5 min a 20-25 °C (pH restante sin cambios).

- La hidrólisis enantioselectiva se inició mediante la adición de 39 ml de solución de nitrilasa *Nit-BX4-56-H6* (c-Lecta, Leipzig, Alemania, catálogo n.º 10906-3L; 500 U/ml) dentro de 5 min. El embudo de adición se aclaró con 8 ml de agua desionizada, y la mezcla de reacción (pH 7,18) se agitó a 20-25 °C. Cuando el exceso enantiomérico del nitrilo retenido y deseado alcanzó el 99,7 % ee (después de aprox. 55 % de la conversión; E aprox. 50; después de 43 h; pH 6,93), el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,0 por la adición gota a gota de aprox. 96 g de ácido clorhídrico al 25 % (temp. inferior a 28 °C; fuerte precipitación de proteínas). La emulsión/suspensión se agitó durante 10 min y después se reajustó a pH 7,5 añadiendo aprox. 85 g de solución de hidróxido sódico al 32 % (temp. inferior a 35 °C). La mezcla se agitó durante 10 min, y después se añadieron 500 ml de acetato de etilo y la suspensión/emulsión se agitó durante otros 5 min. Las dos fases se dejaron separar (aprox. 3 min; precipitado de proteínas en gran parte en la fase orgánica), y después se filtraron consecutivamente sobre una tela filtrante (9 cm, 20 um). El filtro se aclaró con 500 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas en el filtrado se combinaron y después se dejaron separar de la fase acuosa. Esta último se extrajo de nuevo con 1 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con 200 ml de bicarbonato sódico 1 M y 100 ml de agua desionizada, respectivamente, y se evaporó a sequedad a 50 °C/4 kPa (40 mbar)/1,5 h para dar 90,7 g (45 %) de dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,67 (s, 6H), 3,51 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 2,68 (dd, 1H, *J* = 5, 17 Hz), 2,54 (dd, 1H, *J* = 8, 17 Hz), 2,44 (m, 1H), 1,04 (d, 3H, *J* = 7 Hz); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,43, 119,30, 55,36, 53,00, 52,95, 30,41, 21,89, 17,17; [α]₄₃₆²⁰ - 2,2 (*c* = 1, MeOH); HRMS calc. para C₁₉H₁₂NO₄ [M-H]⁻: 198,0772; encontrado: 198,0770. Analítica: 95,3 % de CG (trimetilsililado con BSTFA); 99,7% ee (CG sobre BGB-175; 30 m x 0,25 mm, 0,25 um; H2; 135 kPa; 90 °C a 150 °C con 2 °C/min, a 180 °C con 20 °C/min; iny. 200 °C; det. 250 °C; vol. inj. 1 ml; división 15:1; 30,77 min (R)-1,31,09 min (S)-1; que contiene acetato de etilo al 2,5 % y <agua al 0,1 %).

- 50 **Ejemplo 2b - Dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato a través de la hidrólisis del éster usando Lipasa CRL3.** Se puso 2-(1-cianopropan-2-il)malonato de dimetilo (3,0 g, 15,1 mmol) en un reactor seguido de la adición de tampón acetato 21 ml 0,03 M pH 5,2, 1,96 g de sulfato potásico y 6,0 ml de heptano. Después de 5 minutos agitando la adición

de 60,0 mg de esterasa de colesterol de *Candida cyclindracea* [Roche, lot 10347322] (s/e 50) comenzó la hidrólisis del éster a temperatura ambiente (aprox. 23 °C). El pH se mantuvo constante mediante la adición de una solución de hidróxido sódico 1,0 N que consumió 7,6 ml (7,6 mmol) durante 50 h de agitación. Posteriormente se añadió acetato de etilo (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 min formando una emulsión. Posteriormente se añadieron 1,5 g de adyuvante de filtración (Dicalite®) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 min más antes de la filtración a través de un lecho filtrante (Dicalite®). Se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron tres veces con 50 ml de tampón de fosfato de potasio 100 mM, pH 7,2. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó obteniendo 1,26 g de 2-(1-cianopropan-2-il)malonato de (R)-dimetilo (99,6 % de pureza; rendimiento del 42 %) en forma de un aceite incoloro. Exceso enantiomérico = 100 % ee (método HPLC: columna: Chiralpak IA-3 150 mm * 4,6 mm, 3 µm; isocrático A: heptano al 95 % + TFA al 0,10 % B: etanol al 5 %; flujo 2 ml/min; 30 °C; 214 nm; 13 MPa (130 bar); tiempos de retención: (S)-nitrilo 3,4 min, (R)-nitrilo 3,89 min).

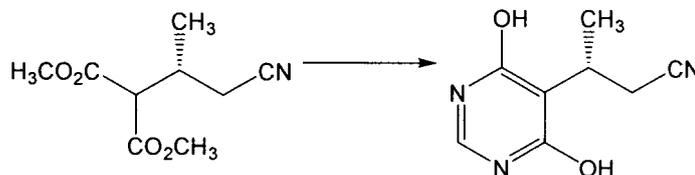
Ejemplo 2c - Dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato a través de la hidrólisis del éster usando Lipasa EL030 (III). Se puso 2-(1-cianopropan-2-il)malonato de dimetilo (300 mg, 1,51 mmol) en un reactor seguido de la adición de 29,7 ml 0,03 M de tampón MES (pH 6,2) y 300 mg de β-ciclodextrina. Después de 5 min de agitación, la adición de 60,0 mg de *EL030* (III) [EUCODIS, lot 04804012SS0911] (s/e 5) comenzó la hidrólisis del éster a temperatura ambiente (aprox. 23 °C). El pH se mantuvo constante mediante la adición de una solución de hidróxido sódico 1,0 N, que consumió 1,05 ml (1,05 mmol) durante 48 h de agitación. El análisis por HPLC quiral determinó un exceso enantiomérico = 100 % ee dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato.

Ejemplo 2d - Dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato a través de Nitrilasa a pH 9. Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 350 ml equipado con un agitador KPG, un termómetro y un embudo cuentagotas se cargaron con 17,5 g (100 mmol) de sulfato potásico, 1,36 g (10 mmol) de dihidrogenofosfato potásico y 1,325 g de carbonato sódico (12,5 mmol) en 200 ml de agua desionizada (pH 9,2) y la solución se agitó durante 15 min. Se añadió 2-(1-cianopropan-2-il)malonato de dimetilo (50,0 g, 250 mmol, 98 % p/p) durante 5 min y después la emulsión bifásica se agitó durante 5 min a 20-25 °C.

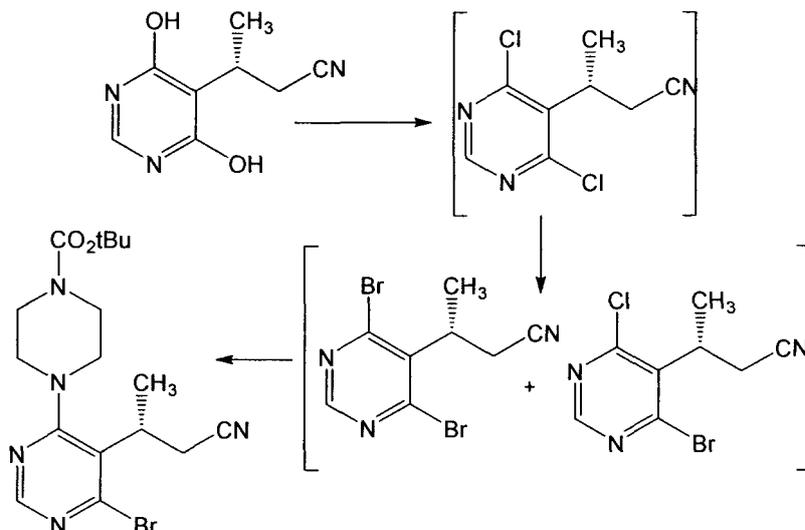
La hidrólisis enantioselectiva se inició mediante la adición de 9,75 ml (4875 U) de solución de nitrilasa Nit-BX4-56-H6 (c-Lecta, Leipzig, Alemania, catálogo n.º 10906-3L; 500 U/ ml) dentro de 2 min. El embudo de adición se aclaró con 2 ml de agua desionizada, y la mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C. Cuando el exceso enantiomérico del nitrilo retenido y deseado alcanzó el 99 % ee (después de aprox. 53 % de la conversión; E aprox. 80; después de 18 h; pH 8,2), el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,0 por la adición gota a gota de aprox. 24,7 g de ácido clorhídrico al 25 % (temp. inferior a 27 °C; fuerte precipitación de proteínas). La emulsión/suspensión se agitó durante 10 min y después se reajustó a pH 7,5 añadiendo aprox. 23,1 g de solución de hidróxido sódico al 32 % (temp. inferior a 35 °C). La mezcla se agitó durante 10 min, y después se añadieron 125 ml de acetato de etilo y la suspensión/emulsión se agitó durante otros 5 min. Las dos fases se dejaron separar (aprox. 3 min; precipitado de proteínas en gran parte en la fase orgánica), y después se filtraron consecutivamente sobre una tela filtrante (3 cm, 20 µm). El filtro se aclaró con 125 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas en el filtrado se combinaron y después se dejaron separar de la fase acuosa. Esta último se extrajo de nuevo con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con 50 ml de bicarbonato sódico 1 M y 25 ml de agua desionizada, respectivamente, y se evaporó a sequedad a 50 °C/4 kPa (40 mbar)/1,5 h. para dar 23,1 g (46,2 %) de dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato en forma de un aceite de color amarillo claro en 99 % de ee y 94,9 % de CG (cf.Ejemplo 2a).

Ejemplo 2e - Dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato a través de Nitrilasa a pH 9. A un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 350 ml equipado con un agitador KPG, se le añadió un termómetro y un embudo cuentagotas que contenía 50,0 g de 2-(1-cianopropan-2-il)malonato de dimetilo (250 mmol, 98 % p/p), una solución de 7,62 g (20 mmol) de tetrahidrato de tetraborato disódico y 17,5 g (100 mmol) de sulfato potásico en 200 ml de agua desionizada (pH 9,3), y la emulsión bifásica se agitó durante 10 min a 20-25 °C.

La hidrólisis enantioselectiva se inició mediante la adición de 9,75 ml (4875 U) de solución de nitrilasa Nit-BX4-56-H6 (c-Lecta, Leipzig, Alemania, catálogo n.º 10906-3L; 500 U/ ml) dentro de 2 min. El embudo de adición se aclaró con 2 ml de agua desionizada, y la mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C. Cuando el exceso enantiomérico del nitrilo retenido y deseado alcanzó el 99,8 % ee (después de 18 h; pH 8,4), el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,0 por la adición gota a gota de aprox. 27,7 g de ácido clorhídrico al 25 % (temp. inferior a 27 °C; fuerte precipitación de proteínas). La emulsión/suspensión se agitó durante 10 min y después se reajustó a pH 8,0 añadiendo aprox. 25,3 g de solución de hidróxido sódico al 32 % (temp. inferior a 32 °C). La mezcla se agitó durante 10 min, y después se añadieron 125 ml de metil*terc*-butil éter y la suspensión/emulsión se agitó durante otros 5 min y después se filtró sobre una tela filtrante (5 cm, 20 µm). El recipiente de reacción y el filtro se aclararon con otros 125 ml de metil *terc*-butil éter, las fases orgánicas en el filtrado se combinaron y después se dejaron separar de la fase acuosa. Esta último se extrajo nuevamente con 250 ml de metil *terc*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con 50 ml de bicarbonato sódico 1 M y 25 ml de agua desionizada, respectivamente, y se evaporó a sequedad a 50 °C/7 kPa (7 mbar)/2 h para dar 21,32 g (42,2 %) de dimetil-(R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato en forma de un aceite de color amarillo claro en >99% ee y 95,7 % de CG (cf.Ejemplo 2a).

Ejemplo 3: Síntesis de pirimidina

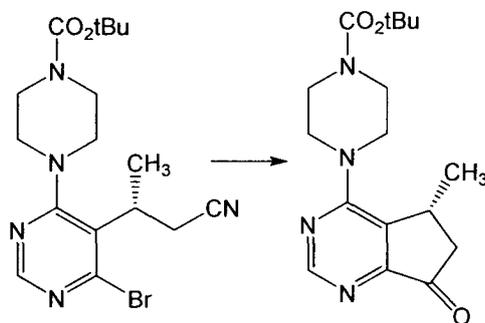
5 (R)-3-(4,6-Dihidroxipirimidin-5-il)butanonitrilo. Un reactor se cargó con acetato de formamidina (2,9 g) y MeOH (13,0 ml, 2,6 ml/g). La mezcla se enfrió a 5 °C en atmósfera de N₂, y después se cargó NaOMe (17,0 ml) al reactor, dando como resultado una ligera exotermia. Después de enfriar de nuevo hasta 5 °C, se añadió lentamente una
 10 solución de (R)-2-(1-cianopropan-2-il)malonato de dimetilo (5,0 g) en MeOH (3,0 ml) a la suspensión anterior, después la mezcla de reacción se calentó a 25 °C. La agitación se continuó durante aprox. 2 h, y después se añadió agua (15,0 ml) y el pH se ajustó a 5-7 mediante la adición en porciones de HCl concentrado (4,1 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío a aproximadamente 1/3 del volumen de partida, y después muestreado para el contenido de MeOH. Una vez que el MeOH fue del 10-20 %, la suspensión se enfrió a 5 °C y el pH se ajustó a 4-6 mediante la adición de HCl concentrado (1,25 ml, 0,25 ml/g). Después de agitar
 15 durante 1 h a 5 °C, los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con agua fría (15,0 ml, 3,0 vol, 5 °C) y se secó en un horno de vacío a 70 °C durante una noche para dar (R)-3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (3,86 g, rendimiento del 86 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,85 (s a, 2H), 7,96 (s, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H, J = 9, 17 Hz), 2,74 (dd, 1H, J = 7, 17 Hz), 1,17 (d, 1H, J = 7 Hz), RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,15, 148,16, 120,62, 103,17, 26,86, 21,07, 18,00; [α]₄₃₆²⁰ - 69,9 (c = 1, N,N-dimetilacetamida); HRMS calc. para C₈H₈N₃O₂ [M-H]⁻: 178,0622, encontrado: 178,0622.

Ejemplo 4: Proceso a través de cloración-bromación-S_N

25 (R)-4-(6-bromo-5-(1-cianopropan-2-il)pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Un reactor equipado con un condensador de reflujo se cargó con (R)-3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanonitrilo (60,0 g, 334,9 mmol, 1 equiv.), tolueno (720 ml, 12 vol.) y 2,6-lutidina (39,0 ml, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 110 °C y se añadió lentamente POCl₃ (93,4 ml, 3 equiv.), mientras que se mantenía la temperatura a 105-115 °C. Después de 2 h, el material de partida se consumió completamente como se detectó por HPLC (>99 %).
 30 La mezcla de reacción bifásica se enfrió a 10-20 °C temperatura interna. A un reactor separado se le añadió tampón K₃PO₄ 0,4 M a pH 7 (300 ml, 5 vol.) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción de cloración se añadió lentamente a la solución tampón mientras que se mantenía la temperatura a menos de 30 °C. Además, el pH de la mezcla inactiva se mantuvo a 5-7 usando NaOH ac. al 50 % (266 g, 4,4 p.). Una vez que se completó el enfriamiento, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (300 ml, 5 vol.). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 0,2 N (250 ml, 4,2 vol.). La solución orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml). La solución resultante se destiló al vacío hasta que el nivel de tolueno en el producto en bruto fue menor que el 20 % en p. como se determinó mediante el análisis de la CG. Se obtuvo una muestra analítica por cromatografía de una muestra concentrada en gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:1) como eluyente. (R)-3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanonitrilo: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, J = 7 Hz); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,40, 157,05, 133,07, 119,25, 32,57, 20,84, 16,80; [α]₄₃₆²⁰ + 16,8 (c = 1, MeOH); HRMS calc. para C₈H₈Cl₂N₃ [M+H]⁺: 216,0092, encontrado: 216,0092.

- Al producto en bruto se le añadió acetonitrilo (216,0 ml, 3,6 V). La línea de nitrógeno se configuró para que fluyera sobre el espacio superior del reactor y saliera después del cabezal de destilación. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70-80 °C (objetivo = 75 °C) para producir una solución de color amarillo. Después, se añadió bromotrimetilsilano (90 ml, 1,5 V, 200 %mol) a 75 °C durante 10 min. Esto provocó que la temperatura de reacción cayera aprox. 2-5 °C y la destilación comenzó lentamente. Después de agitar a 75 °C durante 30 min, se añadió bromotrimetilsilano adicional (66 ml, 1,1 V, 150 %mol) durante 90 min a 75 °C. Esta solución se dejó en agitación a temperatura durante un total de 16-18 h, y después se extrajo una muestra y se analizó por HPLC para la conversión. (Si está incompleto, se añade bromotrimetilsilano adicional en incrementos de 0,25 equiv., hasta alcanzar el nivel deseado). Se obtuvo una muestra analítica por cromatografía de una muestra concentrada en gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:1) como eluyente. (R)-3-(4,6-dibromopirimidin-5-il)butanonitrilo: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,23 (dd, 1H, J = 9, 17 Hz), 3,13 (dd, 1H, J = 8, 17 Hz), 1,44 (d, 3H, J = 7 Hz); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,04, 137,23, 119,13, 36,00, 20,77, 16,73; [α]₄₃₆²⁰ + 39,5 (c = 1, MeOH); HRMS calc. para C₈H₈Br₂N₃ [M+H]⁺: 303,9079, encontrado: 303,9087.
- La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de 20-25 °C y se diluyó con acetonitrilo (cantidad suficiente para obtener una solución 0,5 M). Después, se añadieron lentamente trietilamina (93,6 ml, 1,56 V, 200 %mol) y agua (36,0 ml, 0,60 V) a la reacción y se tomó una muestra para la medición de pH (dilución 1:100 en agua). Si el pH es mayor de 10, se añadió N-BOC-piperazina (71,5 g, 1,19 W, 115 %mol) y la agitación se continuó a 20-25 °C. Si el pH es menor de 10, se añadió trietilamina hasta que se alcanzó el pH deseado. La reacción se agitó a 20-25 °C durante 16-18 h. Una muestra se extrajo y se analizó por HPLC para la conversión (G02855614 ≤2 %). Si no hay sólidos presentes, se usó (R)-4-(6-bromo-5-(1-cianopropan-2-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,9 g, 0,12 p) para sembrar. Se añadió lentamente agua (720,0 ml, 18,0 V) para precipitar el producto. La mezcla se enfrió a 5 °C y se agitó durante al menos 2 h y después se filtró. La torta de filtro se lavó con temperatura ambiente agua (360,0 ml, 6,0 V) y después se colocó en un horno de vacío a 70-80 °C, hasta que se obtuvo un peso constante de polvo de color blanquecino a blanco (123 g, rendimiento del 90 %) de (R)-4-(6-bromo-5-(1-cianopropan-2-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (s, 1H), 3,41 (m a, 4H), 3,24 (m a, 4H), 3,08 (m, 2H), 1,48 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,41 (s, 9H); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,23, 155,67, 154,44, 152,15, 125,08, 119,51, 79,62, 50,27, 31,37, 28,52, 21,64, 17,66; [α]₄₃₆²⁰ + 78,9 (c = 0,3, MeOH); HRMS calc. para C₁₇H₂₅BrN₅O₂ [M+H]⁺: 410,1186, encontrado: 410,1180.

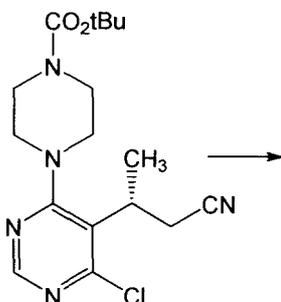
Ejemplo 5: Ciclación d Grignard



- (R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de (R)-4-(6-bromo-5-(1-cianopropan-2-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g) en 2-MeTHF anhidro (5,00 ml) y tolueno anhidro (5,00 ml) se enfrió a 5 °C en un recipiente de 50 ml. Una solución de iPrMgCl (3,52 ml, 105 %mol, 1,45 M en THF) se añadió durante 4 h mediante una bomba de jeringa mientras que se mantenía el baño de temperatura a 5 ± 3 °C. La mezcla de reacción de color naranja-pardo se inactivó en una solución acuosa de NaHSO₄ durante 5 min, mientras que se mantenía la temperatura del baño a 20 ± 5 °C. El valor del pH de la capa acuosa se midió para ser aprox. 5 por un papel de pH. La mezcla se agitó durante 30 min a 20 ± 5 °C y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío (T_j = 35 °C, 10 kPa (100 mbar)) hasta que la concentración de la solución fue de 190-210 mg/g. Después, la solución se sembró con (R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,05 g/g) y se agitó durante 1 h a 20-25 °C. Se añadió heptano desgasificado (14,0 ml, 7,0 ml/g) durante 2 h, y después la solución se filtró y se lavó con temperatura ambiente heptano/tolueno (80:20, 6,0 ml, 3,0 ml/g) y se secó en un horno de vacío a 60 °C, hasta que se obtuvo un peso constante de polvo de color castaño-naranja. Se cargaron la cetona en bruto, seca (1,25 g, 1,0 p), 2-propanol (5,0 ml, 4,0 ml/g) y agua (1,25 ml, 1,0 ml/g) en un recipiente de 50 ml. La suspensión se desgasificó con N₂ durante al menos 10 min, después se calentó a 40 °C hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, esta solución se enfrió hasta 25 °C y se sembró (0,06 g, 0,05 g/g) y se agitó durante al menos 1 h. La suspensión se enfrió hasta -5 °C durante 1 h, después se añadió agua desgasificada (6,04 ml, 4,83 ml/g) durante 1 h. Esta suspensión se dejó en agitación durante una noche, después se filtró y se lavó con una mezcla preenfriada (-5 °C), desgasificada de 2-propanol (1,5 ml, 1,2 ml/g) y agua (3,5 ml, 2,8 ml/g). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 70 °C hasta que se obtuvo un peso constante de un polvo de color castaño-naranja. El rendimiento global para el proceso fue aproximadamente del 68-73 % (1,1 g): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,42

(m, 2H), 2,90 (dd, 1H, J = 7, 19 Hz), 2,25 (dd, 1H, J = 2, 19 Hz), 1,41 (s, 9H), 1,19 (d, 3H, J = 7 Hz); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 205,75, 161,96, 158,89, 157,97, 154,34, 137,39, 79,67, 45,77, 43,39, 43,25, 31,22, 28,52, 20,40; [α]₄₃₆²⁰ + 453,7 (c = 1, MeOH); HRMS calc. para C₁₇H₂₄N₄O₃ [M+H]⁺: 333,1921, encontrado: 333,1916.

5 **Ejemplo 6: Ejemplo comparativo - Intento de ciclación de Grignard del compuesto análogo sustituido con cloro-nitrilo**



10 Inicialmente, se intentó la ciclación de un compuesto de cloropirimidina usando catalizadores de metal de transición (por ejemplo, Pd, Rh, Ir) con varios ligandos fosfina. La descloro-pirimidina se encontró consistentemente como el producto principal de la reacción.

15 Los intentos de ciclar la cloropirimidina-nitrilo correspondiente, como los que se detallan a continuación, a la cetona se realizaron usando varios precatalizadores de metales de transición, incluidos Ir, Ni, Pd, Rh y Ru. Estos precatalizadores se complejaron con un rango de ligandos de fosfina mono y bidentado antes del inicio de las reacciones. También se probó el uso de aditivos, como los ácidos de Lewis y de Bronsted, catalizadores de agua, transición y transferencia de fase. Los agentes reductores iban desde metales inorgánicos, como el zinc, hasta agentes reductores orgánicos, como las sales formiato. Finalmente, se investigó un conjunto diverso de disolventes, incluidos éteres miscibles en agua, alcoholes, hidrocarburos y carbonatos polares apróticos a no polares. En todos estos casos, el mayor rendimiento obtenido de los experimentos de selección fue aproximadamente un 20 % del producto de cetona deseado, siendo el resto productos de degradación del material de partida. El subproducto principal formado en muchas de estas reacciones fue el producto de reducción de descloro.

25 **Ejemplo 6a: 4-(5-metil-7-oxo-5,6-dihidrociclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Una suspensión de Pd(OAc)₂ (6,1 mg, 0,10 equiv.), dimetilfenilfosfina (15,1 mg, 0,40 equiv.) y 1,2-dicloroetano (2,0 ml, 20,0 ml/g) se agitó a 20-25 °C durante 15 min, después el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron polvo de zinc (35,7 mg, 2,0 equiv.), 4-[6-cloro-5-(2-ciano-1-metiletil)pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 1,0 equiv.) y DMF (6,0 ml, 60,0 ml/g) y la suspensión se calentó a 110 °C durante 18 h. El rendimiento del ensayo de la mezcla de reacción en bruto fue del 15,8 % (14,4 mg).

35 **Ejemplo 6b: 4-(5-metil-7-oxo-5,6-dihidrociclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Una suspensión de NiCl₂(DME) (24,0 mg, 0,40 equiv.), dimetilfenilfosfina (15,1 mg, 0,40 equiv.) y 1,2-dicloroetano (2,0 ml, 20,0 ml/g) se agitó a 20-25 °C durante 15 min, después el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron polvo de zinc (35,7 mg, 2,0 equiv.), 4-[6-cloro-5-(2-ciano-1-metiletil)pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 1,0 equiv.) y DMF (6,0 ml, 60,0 ml/g) y la suspensión se calentó a 110 °C durante 18 h. El rendimiento del ensayo de la mezcla de reacción en bruto fue del 14,5 % (13,2 mg).

40 **Ejemplo 6c: 4-(5-metil-7-oxo-5,6-dihidrociclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Una suspensión de NiCl₂(DME) (24,0 mg, 0,40 equiv.), dimetilfenilfosfina (15,1 mg, 0,40 equiv.) y 1,2-dicloroetano (2,0 ml, 20,0 ml/g) se agitó a 20-25 °C durante 15 min, después el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron polvo de zinc (35,7 mg, 2,0 equiv.), 4-[6-cloro-5-(2-ciano-1-metiletil)pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 1,0 equiv.), Mg(OEt)₂ (13,2 mg, 0,40 equiv.) y DMF (6,0 ml, 60,0 ml/g) y la suspensión se calentó a 110 °C durante 18 h. El rendimiento del ensayo de la mezcla de reacción en bruto fue del 19,0 % (17,3 mg).

45 **Ejemplo 7: Ejemplo comparativo - Intento de reacción de bromación usando HBr**

El intento de bromación del dicloropirimidina nitrilo con exceso de HBr y ácido acético o bromuro sódico, y la activación con ácido metanosulfónico o catálisis de cobre, en varios disolventes no pudieron proporcionar cantidades útiles del nitrilo de dibromopirimidina correspondiente.

Por ejemplo, la bromación de dicloropirimidina nitrilo usando HBr en exceso en ácido acético o NaBr con ácido metanosulfónico estequiométrico en acetonitrilo dio una conversión incompleta a la dibromopirimidina deseada con evidencia de reversibilidad y descomposición del producto basada en el análisis de HPLC de las mezclas de reacción. Como alternativa, la reacción de dicloropirimidina nitrilo con exceso de bromuro sódico y CuI al 5 %mol como catalizador y N,N'-dimetiletilendiamina o 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina al 10 %mol como ligandos en acetonitrilo,

dioxano o 1-butanol a 80-120 °C no mostró ningún producto deseado o la adición competitiva del disolvente o el ligando de diamina al anillo de pirimidina.

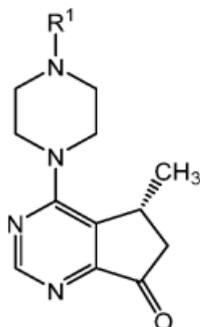
5 Además, debe entenderse que los valores numéricos particulares que se mencionan en el presente documento, que incluyen, por ejemplo, concentraciones o relaciones de reactivos, tiempos de reacción, temperaturas de reacción y similares, están destinados a revelar y abarcar todos los valores intermedios, así como todos los intervalos que se pueden crear por la selección de cualesquiera dos valores de los mismos. Por ejemplo, referencia a una temperatura de reacción de "aproximadamente 20 °C, 10 °C, aproximadamente 0 °C o menos" debe entenderse que abarca
10 intervalos de temperatura de reacción de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 20 °C, entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 10 °C, entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 20 °C, o dos valores cualesquiera entre ellos.

15 Con referencia al uso de las palabras "comprender" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (incluidas las reivindicaciones), los solicitantes señalan que, a menos que el contexto requiera lo contrario, esas palabras se usan sobre la base y una clara comprensión de que deben interpretarse de manera inclusiva, en lugar de exclusivamente, y que los solicitantes pretenden que cada una de esas palabras se interprete de este modo al elaborar esta solicitud de patente, incluidas las reivindicaciones a continuación.

20 Como se usa en el presente documento, la referencia a "un" o "una" significa "uno o más". En todo momento, el plural y el singular deben tratarse como intercambiables, aparte de la indicación de número. Por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un único compuesto así como uno o más compuestos adicionales, la referencia a "un vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye un único vehículo farmacéuticamente aceptable así como uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales y similares.

REIVINDICACIONES

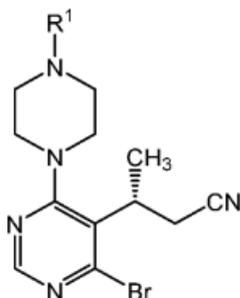
1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I,

5

o una sal del mismo, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de Fórmula III:



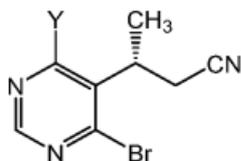
Fórmula III,

10

o una sal del mismo, con un agente de metalación para formar el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo; en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula III o una sal del mismo, se prepara poniendo en contacto un compuesto de Fórmula IV:

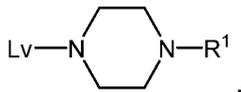
15



Fórmula IV,

20

o una sal del mismo, en donde Y es bromo o cloro, con un compuesto de piperazina que tiene la estructura:



o una sal del mismo, en donde Lv es un grupo saliente y R¹ es un grupo protector de amino.

25

3. El proceso de la reivindicación 2, en donde Y es bromo.

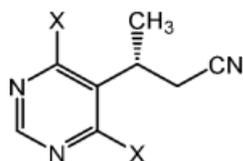
4. El proceso de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en donde Lv se selecciona entre hidrógeno y un halógeno, y R¹ se selecciona entre acetilo, trifluoroacetilo, ftalimidilo, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, p-toluenosulfonilo, p-metoxibencilo, terc-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo y carbobenciloxi.

30

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo se ponen en contacto con aproximadamente de 1 equivalente molar a aproximadamente 1,5 equivalentes molares del compuesto de piperazina.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo se ponen en contacto con el compuesto de piperazina a temperatura ambiente.

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo se preparan por bromación de un compuesto de Fórmula V:



Fórmula V,

o una sal del mismo; en donde cada X se selecciona independientemente entre cloro e hidroxilo.

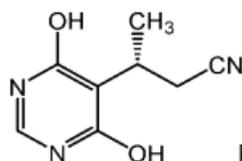
10

8. El proceso de la reivindicación 7, en donde cada X es cloro o como alternativa cada X es hidroxilo.

9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde el compuesto o una sal de Fórmula IV se preparan por:

15

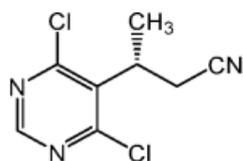
(i) cloración de un compuesto de Fórmula V_b:



Fórmula V_b,

o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula V_c:

20



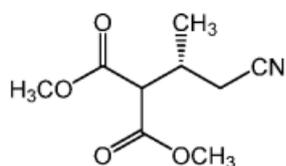
Fórmula V_c,

o una sal del mismo; y,

(ii) bromación del compuesto o sal de Fórmula V_c para formar el compuesto de Fórmula IV o una sal del mismo.

25

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el compuesto o una sal de Fórmula V_b se preparan por ciclación de un compuesto de VI_b:



Fórmula VI_b,

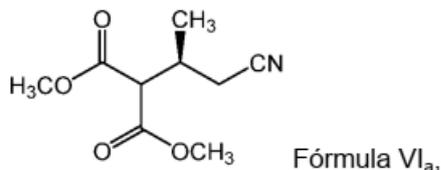
30

o una sal del mismo.

11. El proceso de la reivindicación 10, en donde el compuesto de Fórmula IV_b o una sal del mismo se preparan:

35

(i) poniendo en contacto crotononitrilo con malonato para formar una mezcla isomérica que comprende un compuesto de Fórmula VI_a:

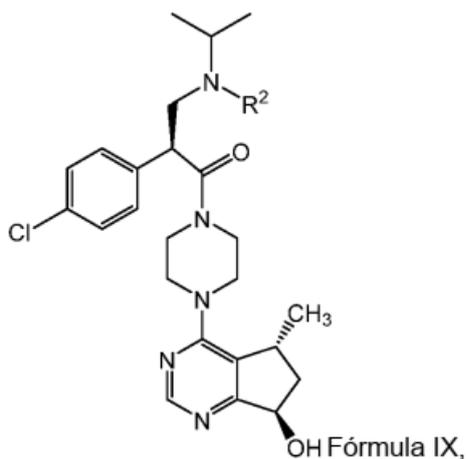


o una sal del mismo y un compuesto de Fórmula VI_b o una sal del mismo; y,
 (ii) separando el compuesto de Fórmula VI_b, o una sal del mismo, a partir del compuesto de Fórmula VI_a o una sal del mismo.

12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde (a) R¹ es un grupo protector de amino o (b) R¹ es un grupo protector de amino seleccionado entre acetilo, trifluoroacetilo, ftalimidilo, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, p-toluenosulfonilo, p-metoxibencilo, terc-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo y carbobenciloxi.

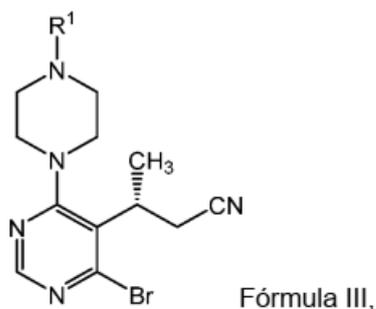
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde (a) el agente de metalación es un compuesto organometálico o (b) en donde el agente de metalación es un compuesto organometálico seleccionado entre cloruro de isopropilmagnesio, complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro litio, cloruro de sec-butilmagnesio, n-butillitio, sec-butillitio, t-butillitio, tri-n-butilmagnesiato de litio, triisopropilmagnesiato de litio y (isopropil)(di-n-butil)magnesiato de litio.

14. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IX:

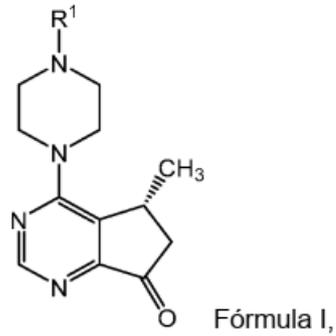


o una sal del mismo, en donde R² es hidrógeno o un grupo protector de amino, comprendiendo el proceso:

(i) poner en contacto un compuesto de Fórmula III,



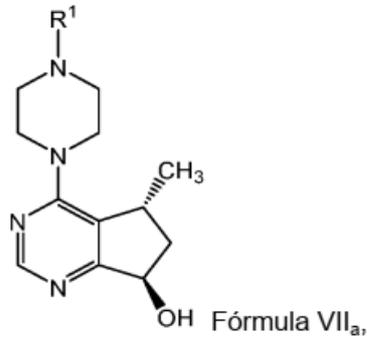
o una sal del mismo, en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino, con un agente de metalación para formar un compuesto de Fórmula I:



o una sal del mismo;

5

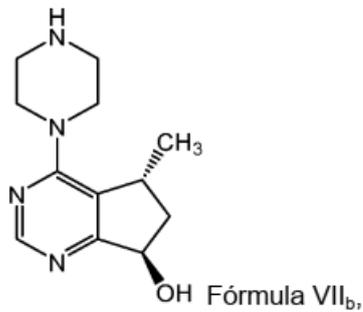
(ii) reducir el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula VIIa:



o una sal del mismo;

10

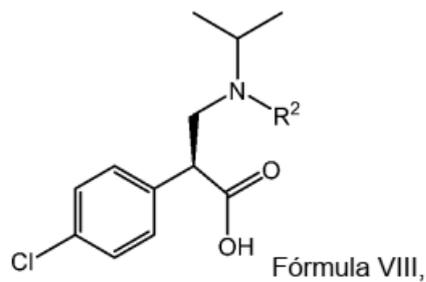
(iii) desproteger opcionalmente el compuesto de Fórmula VIIa o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula VIIb:



o una sal del mismo; y

15

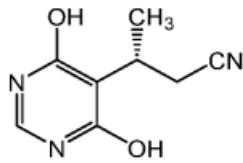
(iv) poner en contacto el compuesto de Fórmula VIIb o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula VIII:



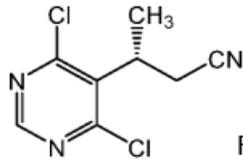
o una sal del mismo, para formar el compuesto de Fórmula IX o una sal del mismo.

20

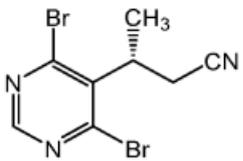
15. El compuesto de Fórmula Vb, Vc, IVb, IVc o III:



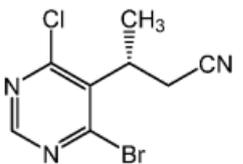
Fórmula V_b,



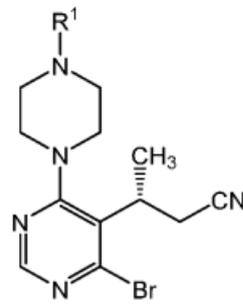
Fórmula V_c,



Fórmula IV_b,



Fórmula IV_c,



Fórmula III,

o una sal del mismo; en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino.