

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 552**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 265/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014** **PCT/US2014/071286**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15095601**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014** **E 14827950 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3083630**

54 Título: **Métodos de proceso para inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa**

30 Prioridad:

20.12.2013 US 201361919548 P

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

06.04.2020

73 Titular/es:

GILEAD CALISTOGA LLC (100.0%)

**333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BREMNER, STACY;
EVARTS, JERRY;
SUJINO, KEIKO;
TRAN, DUONG y
VIZITIU, DRAGOS**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 752 552 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de proceso para inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa

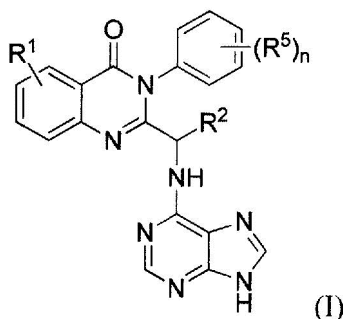
5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere de manera general a la síntesis o preparación de ciertos inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y sus intermedios sintéticos. Los inhibidores de PI3K, como los compuestos que contienen quinazolina-purinilo, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos mediados por PI3K como el cáncer. Hay una necesidad de tener procesos alternativos para elaborar tales inhibidores de PI3K.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

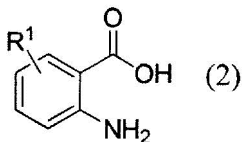
La presente divulgación proporciona un proceso para elaborar ciertos inhibidores de PI3K y compuestos intermedios de los mismos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I:

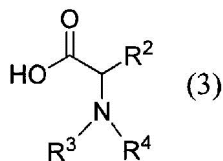


o una sal del mismo, que comprende

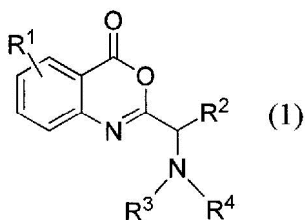
paso a) combinar un compuesto de fórmula 2:



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 3:



en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 1:



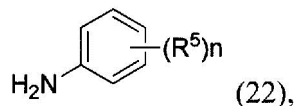
o una sal del mismo,

en donde R^1 es halo;

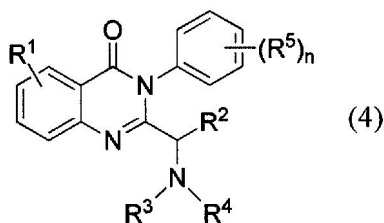
R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, y opcionalmente alquilo C_1 - C_8 sustituido; y

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo protector amino

paso b) combinar el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo; y un compuesto de fórmula 22:

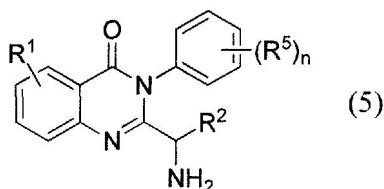


en donde n es 0-5; y cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; y en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 4:



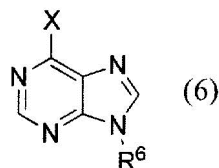
o una sal del mismo;

paso c) combinar el compuesto de fórmula 4 o una sal del mismo, en donde por lo menos uno de R_3 y R_4 del compuesto de fórmula 4 es un grupo protector amino; y uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino; en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 5:



o una sal del mismo;

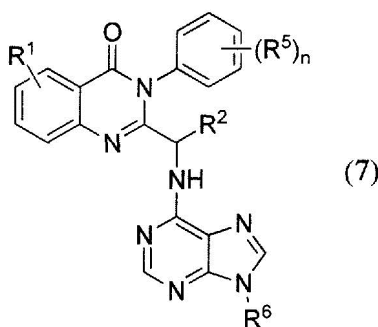
paso d) combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6:



en donde X se selecciona del grupo que consiste de halógeno, mesilo, mesilato, tosilo y tosilo; y

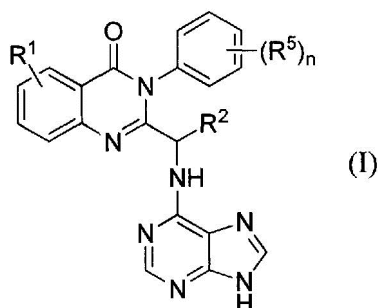
R^6 es el grupo protector amino tetrahidroiranilo (THP);

en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 7:



o una sal del mismo; y

paso e) combinar además el compuesto de fórmula 7 o una sal del mismo; y uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula I:



o una sal del mismo.

En algunas realizaciones del proceso de acuerdo con el primer aspecto, R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, *t*-butil carbamato, tetrahidropiraniilo, alquilsililo, bencilo, y alcóximetilo; y/o

paso a) comprende además un paso de combinar un agente deshidratante seleccionado del grupo que consiste de difenilfosfito, trifenilfosfito, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol; y/o

paso a) comprende además un paso de combinar una base seleccionada del grupo que consiste de piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, isopropiletilamina, imidazol, DABCO, DBU, 2,6-lutidina, y N,N-diisopropiletilamina; y/o

paso a) comprende además combinar un solvente seleccionado del grupo que consiste de piridina, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y 2-MeTHF; y/o

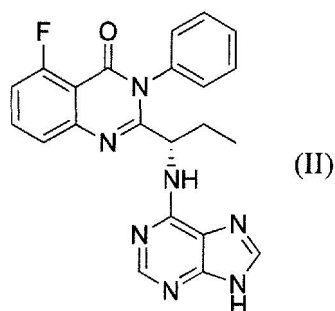
paso a) se realiza a una temperatura de entre 0 y 45° C.

En una realización del proceso de acuerdo con el primer aspecto, el paso b) se realiza a una temperatura de entre 0 y 80° C.

En realizaciones adicionales del proceso de acuerdo con el primer aspecto, el paso c) comprende además un solvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, THF, agua, y tolueno; y/o

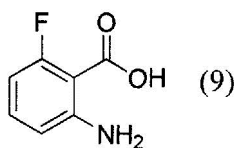
el compuesto de fórmula 7 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de alcohol, agua, y combinaciones de los mismos.

La presente invención proporciona además un proceso de acuerdo con el primer aspecto para sintetizar un compuesto de fórmula II:

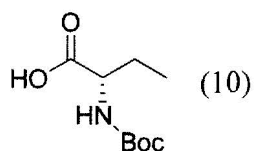


o una sal del mismo, que comprende

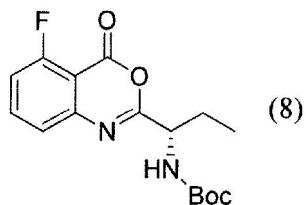
paso a) combinar un compuesto de fórmula 9



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10:

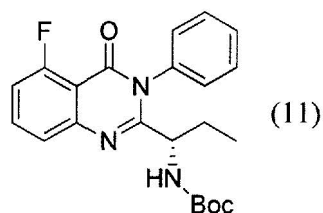


en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 8:



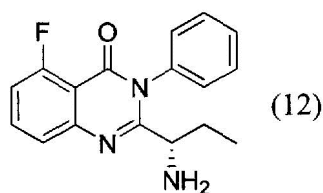
o una sal del mismo.

paso b) combinar el compuesto de fórmula 8 o una sal del mismo y anilina, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 11:



o una sal del mismo.

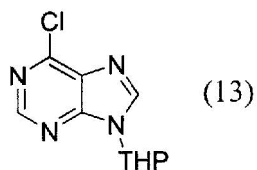
paso c) combinar el compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo y un ácido, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 12:



o una sal del mismo;

paso d) combinar el compuesto de fórmula 12 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 13:

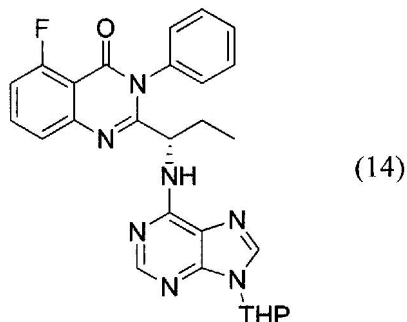
5



10

en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 14:

15



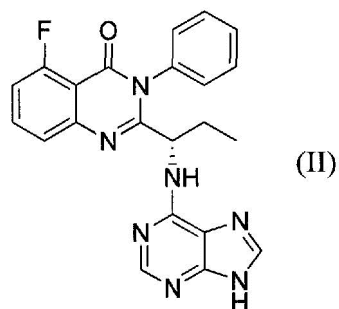
20

25

o una sal del mismo; y

paso e) combinar el compuesto de fórmula 14 o una sal del mismo y un ácido, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula II:

30



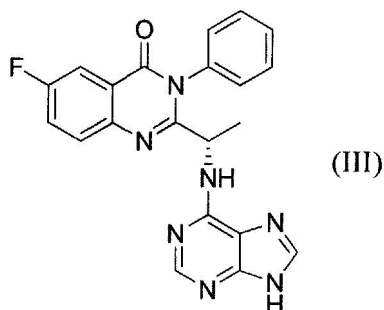
35

40

o una sal del mismo.

La presente invención proporciona además un proceso de acuerdo con el primer aspecto para sintetizar un compuesto de fórmula III:

45



50

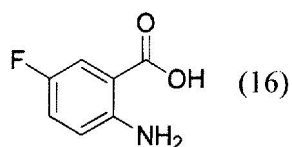
55

60

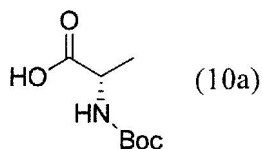
o una sal del mismo, que comprende

paso a) combinar un compuesto de fórmula 16:

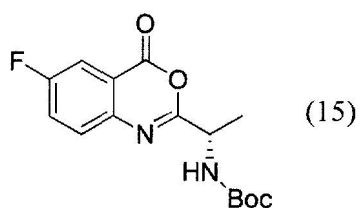
65



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10a:

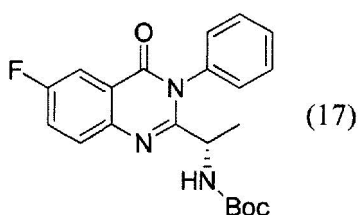


en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 15:



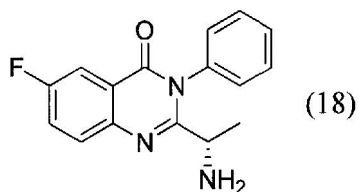
o una sal del mismo;

paso b) combinar el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo y anilina, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 17:



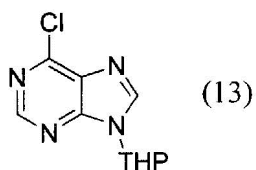
o una sal del mismo.

paso c) combinar el compuesto de fórmula 17 o una sal del mismo y un ácido, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 18:

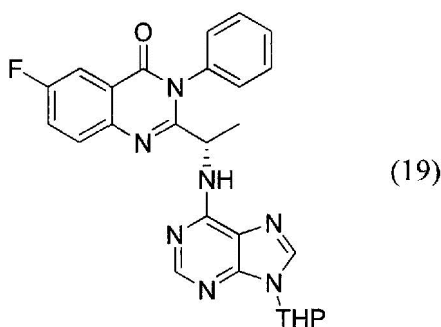


o una sal del mismo;

paso d) combinar el compuesto de fórmula 18 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 13:

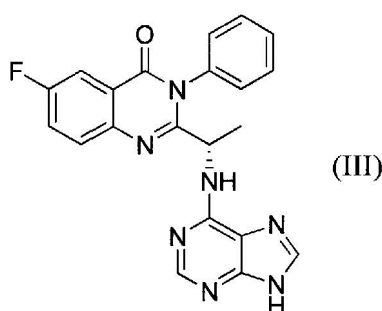


en donde se sintetiza un compuesto de fórmula (19):



o una sal del mismo; y

paso e) combinar el compuesto de fórmula 19 o una sal del mismo y un ácido, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula III:



o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el proceso de acuerdo con el primer aspecto para sintetizar un compuesto de fórmula II o de fórmula III, paso a) comprende además un paso de combinar un agente deshidratante, en donde el agente deshidratante seleccionado del grupo que consiste de difenilfosfito, trifenilfosfito, N,N'-dicilohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol; y/o

paso a) comprende además un paso de combinar una base seleccionada del grupo que consiste de piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, isopropiletilamina, imidazol, DABCO, DBU, 2,6-lutidina, y N,N-diisopropiletilamina; y/o

paso a) comprende además combinar un solvente seleccionado del grupo que consiste de piridina, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y 2-MeTHF; y/o

paso a) se realiza a una temperatura de entre 0 y 45° C; y/o

paso b) se realiza a una temperatura de entre 0 y 80° C; y/o

paso c) comprende además un solvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, THF, agua, y tolueno; y/o

paso c) comprende un ácido mineral o TFA.

En algunas realizaciones del proceso de acuerdo con el primer aspecto, el paso c) se realiza a una temperatura de entre 0 y 70° C; y/o

el compuesto de fórmula 5, 12 o 18 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados de cualquiera de (A) el grupo que comprende agua, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, HN₄OH concentrado, acetonitrilo, MTBE, DCM, EtOAc, iPrOAc, tolueno, 2-Me-THF, DIPE (diisopropiléter), heptano y heptanos; o (B) agua, HN₄OH concentrado, y acetonitrilo; o (C) isopropanol y tolueno; y/o

el paso d) comprende una base seleccionada del grupo que consiste de trietilamina, piridina, base de Hunig, y una base de carbonato; y/o

el paso d) comprende un solvente seleccionado del grupo que consiste de agua, un solvente alcohólico, y combinaciones de los mismos; y/o

el paso d) se realiza a una temperatura de entre 35 y 110°; y/o

el paso e) comprende un ácido seleccionado del grupo que consiste de un ácido mineral, TFA y un ácido de Lewis; y/o

el paso e) se realiza a una temperatura de entre 30 y 70° C; y/o

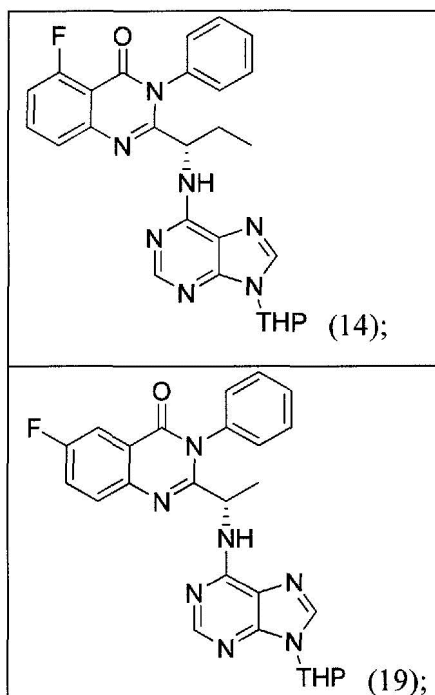
el compuesto de fórmula I, II o III o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados de (A) el grupo que comprende agua, etanol, metanol, isopropanol, n-propanol y acetona; (B) agua y etanol; o (C) acetona.

En una realización del proceso de acuerdo con el primer aspecto para sintetizar un compuesto de fórmula II o de fórmula III, el compuesto de fórmula 14 o 19 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, y agua.

En una realización del proceso de acuerdo con el primer aspecto, el proceso se opera en un proceso de lotes.

La solicitud divulga además los compuestos intermedios formados a partir de los procesos divulgados en la presente, en particular los compuestos 8, 15, 14, 19, 20 y 21 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



o una sal del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

Como se usa en la presente especificación, se pretende que las siguientes palabras y frases tengan generalmente el significado que se describe a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

El término "aproximadamente" incluye y describe el valor o parámetro per se. Por ejemplo, "aproximadamente x" incluye y describe "x" per se. En cierta realización, el término "aproximadamente" cuando se usa en asociación con una medición, o se usa para modificar un valor, una unidad, una constante o un intervalo de valores, se refiere a variaciones del +/-1-10%. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" cuando se usa en asociación con una medición, o se usa para modificar un valor, una unidad, una constante o un intervalo de valores, se refiere a variaciones del +/-5%. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" cuando se usa en asociación con una medición, o se usa para modificar un valor, una unidad, una constante o un intervalo de valores, se refiere a variaciones del +/-10%.

El término "entre" incluye y describe el valor o parámetro per se. Por ejemplo, "entre x e y" incluye y describe "x" e "y" per se.

El término "y/o" incluye la materia en la alternativa, así como la materia en combinación. Por ejemplo, "x, y/o y", incluye "x o y" y "x e y".

El término "alquilo" como se usa en la presente se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo (C_1-C_8) se entiende que incluye, pero no está limitado a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en la presente.

El término "alquilo sustituido" se refiere a: 1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste de alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo.

El término "alquilenilo" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado, en algunas realizaciones, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono) Este término se ejemplifica por grupos como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), los isómeros de propileno (por ejemplo, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH(CH_3)CH_2-$), y similares.

El término "alquilenilo sustituido" se refiere a un grupo alquilenilo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado covalentemente con un grupo alquilenilo, donde arilo y alquilenilo se definen en la presente. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido enlazado covalentemente con un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilos se ejemplifican por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo y similares.

El término "aralquilo" se refiere al grupo $-O$ -aralquilo. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido enlazado covalentemente con un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo están ejemplificados por benciloxi, feniletiloxi, y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un monorradical de un grupo de hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (en algunas realizaciones, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces dobles de carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 enlaces dobles de carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo incluyen etenilo (o vinilo, es decir, $-CH=CH_2$), 1-propileno (o alilo, es decir, $-CH_2CH=CH_2$), isopropileno ($-C(CH_3)=CH_2$), y similares.

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

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

El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) como se define para alquilo sustituido.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere a un grupo $-OH$.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $R-O-$, donde R es alquilo; e incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

El término "alcoxi sustituido" se refiere al grupo $R-O-$, donde R es alquilo sustituido, donde alquilo sustituido, alquenilo sustituido y alquinilo sustituido son como se definen en la presente.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de único anillo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares o estructuras de múltiples anillos como adamantano y biciclo[2.2.1]heptano o grupos alquilo cíclicos en los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares, siempre que el punto de unión sea a través del grupo alquilo cíclico.

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

Los términos "cicloalquilo sustituido" y "cicloalquenilo sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o

cicloalquenilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

5 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). En algunas realizaciones, los arilos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo y similares.

10 A menos que la definición del sustituyente arilo los limite de otra manera, tales grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

15 El término "purinilo sustituido" se refiere a un purinilo que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (en algunas realizaciones 1, 2 o 3 sustituyentes), cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones, el purinilo está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, NH₂, y N(CH₃)₂.

20 El término "heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado monorrádical que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono, y de 1 a 10 heteroátomos o de 1 a 4 heteroátomos dentro del anillo, cada heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, azufre, fósforo y oxígeno.

25 A menos que la definición del sustituyente heterocíclico los limite de otra manera, tales grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo y similares.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende anillos individuales o múltiples que comprende de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de por lo menos un anillo. El término "heteroarilo" es genérico para los términos "heteroarilo aromático" y "heteroarilo parcialmente saturado". El término "heteroarilo aromático" se refiere a un heteroarilo en el que por lo menos un anillo es aromático, independientemente del punto de unión. Ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina. El término "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático subyacente que ha tenido uno o más enlaces dobles en un anillo aromático del heteroarilo aromático subyacente saturado. Ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il, y similares.

35 A menos que la definición del sustituyente heteroarilo los limite de otra manera, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes (en algunas realizaciones, 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo, benzotiazol o benzotienilo). Los ejemplos de heterociclilos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero no están limitados a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares, así como compuestos de heteroarilo que contienen nitrógeno N-alcoxi.

40 El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, siempre que ambos grupos R no sean hidrógeno. A menos que la definición los limite de otra manera, todos los sustituyentes pueden estar sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

45 El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo o -C(O)O-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se definen en la presente, y pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-C(O)NRR$ donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o donde ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que la definición los limite de otra manera, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de alquilo, alquénilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

El término "tiol" se refiere al grupo $-SH$.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no producirse, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce en circunstancias y casos en los que no.

Un grupo "sustituido" incluye realizaciones en las que un sustituyente monorradical está unido a un único átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una rama), y también incluye realizaciones en las que el sustituyente puede ser un grupo puente dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de este modo un anillo fusionado en el grupo sustituido.

Cuando un grupo dado (fracción) se describe en la presente como unido a un segundo grupo y el sitio de unión no es explícito, el grupo dado puede estar unido en cualquier sitio disponible del grupo dado con cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con alquilo", donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede estar reemplazado con un sustituyente.

Se pretende que un compuesto de una fórmula dada abarque los compuestos de la divulgación, y las sales, ésteres, isómeros, tautómeros, solvatos, isótopos e hidratos de tales compuestos. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diastereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales (incluyendo los enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación, todos los cuales se pretende que estén representados por las estructuras de esta especificación a menos que se indique específicamente lo contrario. Los compuestos de la presente divulgación incluyen isómeros rotacionales separables, o atropisómeros.

Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

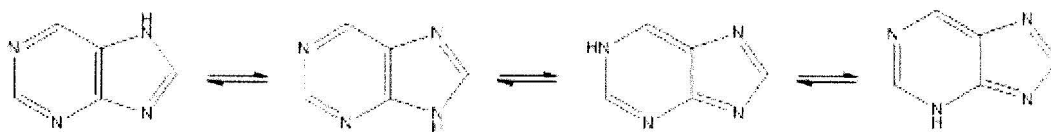
Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog R S. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro-o laevorotaria) en la que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio.

Los "tautómeros" son isómeros estructurales resultantes de la migración de un átomo o un grupo funcional dentro de la misma molécula orgánica y llevan a un cambio en uno o más de su esqueleto estructural, distribución de densidad electrónica y propiedades químicas. Se entiende que los compuestos divulgados en la presente incluyen formas tautoméricas, aunque no se muestran necesariamente explícitamente. En un ejemplo, la purina puede representarse por cualquiera de los siguientes tautómeros:



Por consiguiente, una referencia a cualquiera de los tautómeros de purina incluye las otras formas tautoméricas.

El término "grupo protector amino" es bien entendido por un experto en la química orgánica sintética como una fracción que puede selectivamente instalarse sobre y eliminarse de un grupo funcional amina adecuado. Los grupos protectores de amino y los métodos para usarlos se describen en el tratado autorizado sobre el tema, P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición (Wiley, 2006). En algunas realizaciones, el grupo protector amino se selecciona del grupo que consiste de un carbamato, una amida y una sulfonamida. En algunas realizaciones, el grupo protector amino es un grupo bencilo o una base de Schiff.

Ejemplos no limitativos de grupos protectores amino basados en carbamato incluyen metil carbamato, 9-fluoroenilmetil carbamato (Fmoc), 2,2,2-tricloroetil carbamato, 2-trimetilsililetil carbamato, 1-dimetilpropinil carbamato, 1-metil-1-fenetil carbamato, 1-metil-1-(4-bifenil)etil carbamato, 1,1-dimetil-2-haloetil carbamato, 1,1-dimetil-2-cianoetil carbamato, *t*-butil carbamato, ciclobutil carbamato, 1-metilciclobutil carbamato, 1-adamantil carbamato, vinil carbamato, alil carbamato, cinamil carbamato, 8-quinolil carbamato, *N*-hidroxipiperidinil carbamato, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, bencil carbamato, *p*-nitrobencil carbamato, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencil carbamato, 2,4-diclorobencil carbamato, 5-benzisoxazolilmetil carbamato, 9-antrilmetil carbamato, difenilmetil carbamato, isonicotinil carbamato, y *S*-bencil carbamato, derivado de *N*-(*N*-fenilaminotiocarbonil). En una realización, el grupo protector amino se selecciona del grupo que consiste de metil carbamato, *t*-butil carbamato, vinil carbamato, y alil carbamato. En otra realización, el grupo protector amino se selecciona del grupo que consiste de *t*-butil carbamato (BOC) y 9-fluoroenilmetil carbamato (Fmoc).

Ejemplos no limitativos de grupos protectores amino basados en amida incluyen *N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-cloracetilo, *N*-tricloroacetilo, *N*-trifluoroacetilo, *N*-*o*-nitrofenilacetilo, *N*-*o*-nitrofoxiacetilo, *N*-acetoacetilo, *N*-3-fenilpropionilo, *N*-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, *N*-2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propionilo, *N*-4-clorobutirilo, *N*-*o*-nitrocinamoilo, *N*-picolinoilo, *N*-(*N*'-acetilmetionilo), *N*-benzoilo, *N*-ftaloilo y *N*-ditiasuccinoilo. En una realización, el grupo protector amino se selecciona del grupo que consiste de *N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-cloracetilo, *N*-tricloroacetilo, *N*-trifluoroacetilo y *N*-acetoacetilo.

Otros ejemplos no limitativos de grupos protectores amino incluyen *N*-alilo, *N*-fenacilo, *N*-3-acetoxipropilo, sales de amonio cuaternario, *N*-metoximetilo, *N*-benciloximetilo, *N*-pivaloiloiloximetilo, *N*-tetrahidropiranilo, *N*-2,4-dinitrofenilo, *N*-bencilo, *N*-*o*-nitrobencilo, *N*-di(*p*-metoxifenil)metilo, *N*-trifenilmetilo, *N*-(*p*-metoxifenil)difenilmetilo, *N*-difenil-4-piridilmetilo, *N*'-óxido de *N*-2-picolilo, *N*,*N*'-isopropilideno, *N*-salicilideno, *N*-(5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo), *N*-nitro, *N*-óxido, *N*-difenilfosfinilo, *N*-dimetiltiofosfinilo, *N*-dimetilfosfinilo, *N*-bencenosulfenilo, *N*-*o*-nitrobencenosulfenilo, *N*-2,4,6-trimetilbencenosulfonilo, *N*-toluenosulfonilo, *N*-bencilsulfonilo, *N*-trifluorometilsulfonilo y *N*-fenilacilsulfonilo. En una realización, el grupo protector amino se selecciona del grupo que consiste de *N*-alilo, *N*-fenacilo, *N*-3-acetoxipropilo, sales de amonio cuaternario, *N*-metoximetilo, *N*-benciloximetilo, *N*-pivaloiloiloximetilo y *N*-tetrahidropiranilo. En una realización, el grupo protector amino es *N*-tetrahidropiranilo.

Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, prevalece la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita, en cuña o discontinuas, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de cualquier fórmula como se divulga en la presente, y un solvente.

El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de cualquier fórmula divulgada en la presente, y agua.

Se pretende que cualquier fórmula o estructura dada en la presente también represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro como, pero no limitados a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Se incorporan varios compuestos marcados isotópicamente del presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección u

obtención de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes

5 En ciertas realizaciones, el compuesto marcado isotópicamente es un compuesto de fórmula 6. En otras realizaciones, el compuesto marcado isotópicamente es un compuesto de fórmula 6, en donde X es un halógeno y R⁶ es el grupo protector amino tetrahidropirano (THP). En otra realización, el compuesto marcado isotópicamente es un compuesto de fórmula 6, en el que X es Cl y R⁶ es THP.

10 La divulgación también incluye compuestos de cualquier fórmula divulgada en la presente, en la que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos pueden mostrar una resistencia aumentada al metabolismo y pueden, por tanto, ser útiles para aumentar la vida media de un compuesto de cualquier fórmula descrita en la presente, por ejemplo, la fórmula II o la fórmula III, cuando se administra a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

20 Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades de DMPK (metabolismo del fármaco y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Un compuesto marcado con ¹⁸F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ²H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en un compuesto de cualquier fórmula divulgada en la presente. De manera similar, en ciertas realizaciones, el tritio (es decir, ³H) también se considera como un sustituyente en un compuesto de cualquier fórmula divulgada en la presente. En ciertas realizaciones, ¹⁴C se considera como un sustituyente en un compuesto de cualquier fórmula divulgada en la presente.

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

40 En muchos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

45 Las sales de adición de bases pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Sales adicionales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil sustituidas)aminas, tri(alquil sustituidas)aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil sustituidas)aminas, tri(alquenil sustituidas)aminas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, heterociclicilaminas, diheterociclicilaminas, triheterociclicilaminas, di- y tri-aminas mixtas en donde por lo menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. En la estructura general N(R^x)(R^y)(R^z), las aminas monosustituidas tienen 2 de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^x, R^y y R^z) como hidrógeno; las aminas disustituidas tienen 1 de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^x, R^y y R^z) como hidrógeno; y las aminas trisustituidas no tienen ninguno de los tres sustituyentes en nitrógeno (R^x, R^y y R^z) como hidrógeno. R^x, R^y y R^z pueden seleccionarse de una variedad de sustituyentes como hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,

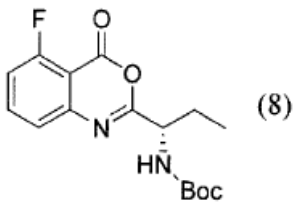
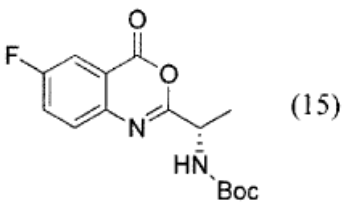
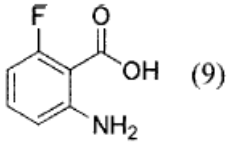
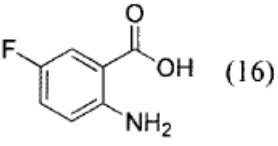
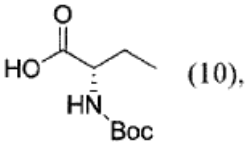
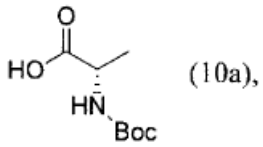
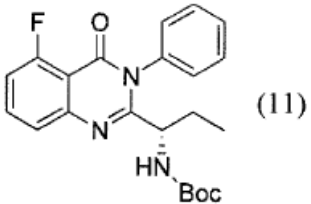
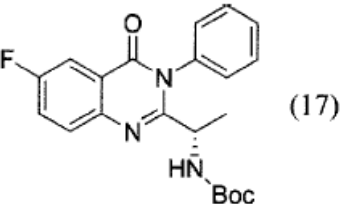
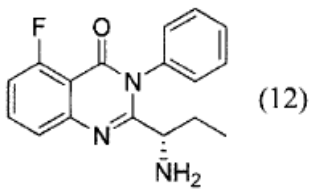
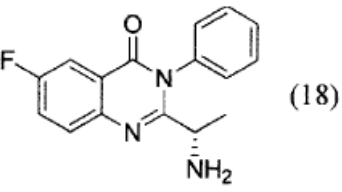
heterocíclico y similares. Las aminas mencionadas anteriormente se refieren a los compuestos en los que uno, dos o tres sustituyentes en el nitrógeno se enumeran en el nombre. Por ejemplo, el término "cicloalquenilamina" se refiere a cicloalquenil-NH₂, en donde "cicloalquenilo" es como se define en la presente. El término "diheteroarilamina" se refiere a NH(heteroarilo)₂, en donde "heteroarilo" es como se define en la presente y así sucesivamente.

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

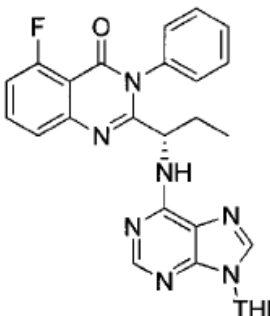
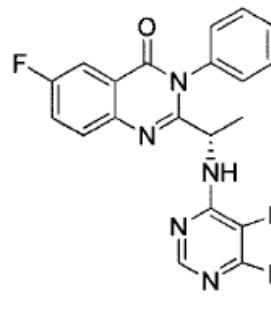
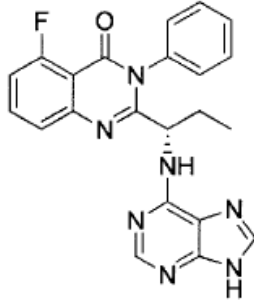
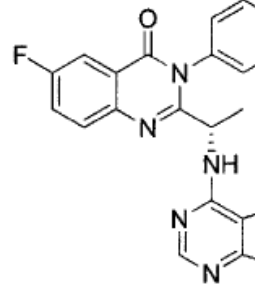
En algunas realizaciones, una sal es una "sal farmacéuticamente aceptable". Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto dado, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II o III, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de un compuesto dado, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Ver: P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds.) *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH; 2ª Edición revisada (16 de mayo de 2011). En ciertas realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto dado, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II o III, o un compuesto de cualquiera de las fórmulas 1-21, se refiere a esa forma de sal que generalmente se considera como segura y adecuada para su uso sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por o un ion metálico, por ejemplo, un ion metálico alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternizado. Listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en S.M. Berge et al., *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977), y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Tabla 38-5.

Los compuestos que se describen en la presente pueden presentarse en la forma de estructuras o nombres químicos. Los compuestos mostrados a continuación en la Tabla A se nombran usando ChemBioDraw Ultra 12.0 y debe entenderse que pueden usarse otros nombres para identificar compuestos de la misma estructura. Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los compuestos también pueden nombrarse usando otros sistemas y símbolos de nomenclatura que son comúnmente reconocidos en la técnica de la química incluyendo, por ejemplo, Chemical Abstract Service (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). La nomenclatura y numeración de los compuestos de la presente divulgación se ilustra con los compuestos mostrados en la Tabla A siguiente.

Tabla A

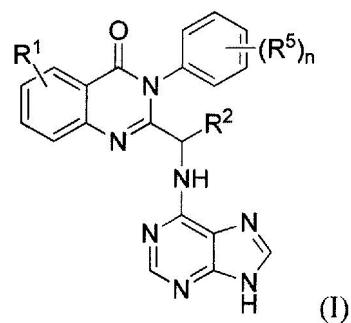
5		
10	(S)- <i>tert</i> -butil(1-(5-fluoro-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)propil)carbamato	(S)- <i>tert</i> -butil(1-(6-fluoro-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)etil)carbamato
15		
20	ácido 2-amino-6-fluorobenzoico	ácido 2-amino-5-fluorobenzoico
25		
30	ácido (S)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)butanoico	ácido (S)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)propanoico
35		
40	(S)- <i>tert</i> -butil(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propil)carbamato	(S)- <i>tert</i> -butil(1-(6-fluoro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)carbamato
45		
50	(S)-2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona	(S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona
55		
60		
65		

(continuación)

5 10 15  (14) 5-fluoro-3-fenil-2-((1S)-1-((9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)amino)propil)quinazolin-4(3H)-ona	19  (19) 6-fluoro-3-fenil-2-((1S)-1-((9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il)amino)etil)quinazolin-4(3H)-ona
20 25 30  (II) (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona	20 25 30  (III) (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

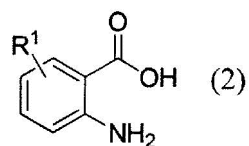
PROCESOS

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I:

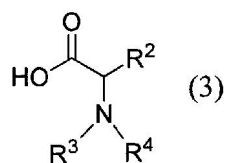


o una sal del mismo, que comprende

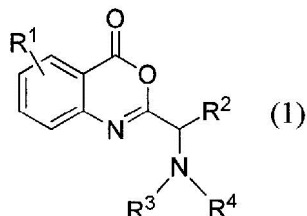
paso a) combinar un compuesto de fórmula 2:



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula :



en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 1:



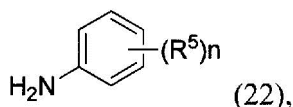
o una sal del mismo,

en donde R¹ es halo;

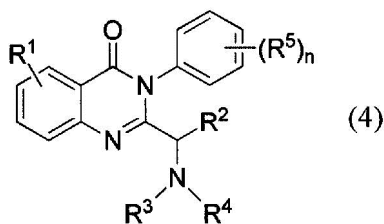
R² se selecciona del grupo que consiste de H, y opcionalmente alquilo C₁-C₈ sustituido; y

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo protector amino

paso b) combinar el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo; y un compuesto de fórmula 22:

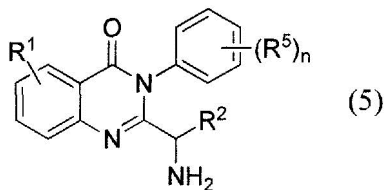


en donde n es 0-5; y cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; y en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 4:



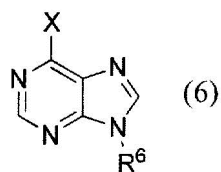
o una sal del mismo;

paso c) combinar el compuesto de fórmula 4 o una sal del mismo, en donde por lo menos uno de R³ y R⁴ del compuesto de fórmula 4 es un grupo protector amino; y uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino; en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 5:



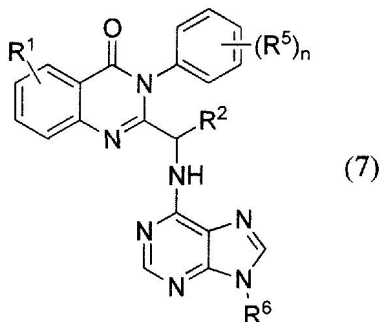
o una sal del mismo;

paso d) combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6:



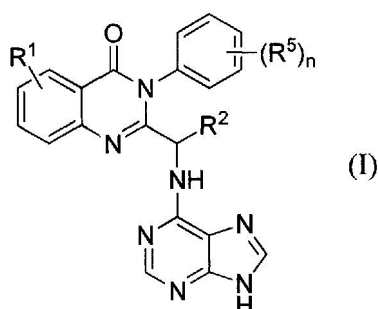
en donde X se selecciona del grupo que consiste de halógeno, mesilo, mesilato, tosilo y tosilato; y R^6 es el grupo protector amino tetrahidroiranilo (THP);

en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 7:



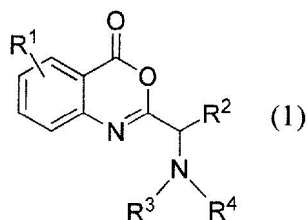
o una sal del mismo; y

paso e) combinar además el compuesto de fórmula 7 o una sal del mismo; y uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula I:

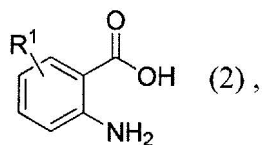


o una sal del mismo.

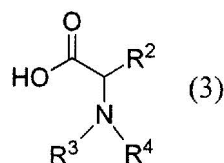
El proceso de acuerdo con el primer aspecto comprende un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula 1:



que comprende paso a) combinar un compuesto de fórmula 2:



y un compuesto de fórmula 3:



en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 1,

en donde R^1 es halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido; y

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo protector amino,

En algunas realizaciones, R^1 es F o Cl. En algunas realizaciones, R^1 es F. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo o propilo. En algunas realizaciones, R^2 es etilo. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 no está sustituido. En algunas realizaciones, R^3 es H y R^4 es un grupo protector amino. En algunas realizaciones, R^3 es H y R^4 es un carbamato. En algunas realizaciones, R^1 es F o Cl; R^2 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo o propilo; R^3 es H y R^4 es un grupo protector amino. En algunas realizaciones, el grupo protector amino se selecciona del grupo que consiste de t-butil carbamato, tetrahidropirano, alquilsililo, bencilo, y grupo purinilo opcionalmente sustituido, y alcoximetilo. En otras realizaciones, el grupo protector amino es carbamato. En algunas realizaciones, el grupo protector amino es t-butil carbamato (BOC) o 9-fluoroenilmetil carbamato (Fmoc). En algunas realizaciones, el grupo protector amino es BOC.

En algunas realizaciones, el paso a) comprende además un paso de combinar un agente deshidratante. En algunas realizaciones, el paso a) (es decir combinar un compuesto de fórmula 2 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo) se realiza en presencia de un agente deshidratante. Ejemplos no limitativos del agente deshidratante incluyen DPP (difenilfosfito), TPP (trifenilfosfito), DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), EDC (clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) y CDI (1,1'-carbonildiimidazol). En algunas realizaciones, el agente deshidratante es DPP (difenilfosfito), TPP (trifenilfosfito), DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), EDC (clorhidrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida), CDI (1,1'-carbonildiimidazol), o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el agente deshidratante es DPP. En algunas realizaciones, el paso a) comprende además combinar DPP. En algunas realizaciones, el paso a) se realiza en presencia de DPP.

En algunas realizaciones, el reactivo deshidratante se combina con un compuesto de fórmula 2 y un compuesto de fórmula 3, en donde la cantidad del reactivo deshidratante está en por lo menos 2, 2,5, 3, 3,5 o 4 equivalentes molares con respecto a un compuesto de fórmula 2. En una realización, se combinan por lo menos 2 equivalentes molares del reactivo deshidratante con respecto al compuesto de fórmula 2 con el compuesto de fórmula 2 y un compuesto de fórmula 3. En otra realización, se combinan por lo menos 2 equivalentes molares del DPP (difenilfosfito) con respecto al compuesto de fórmula 2 con el compuesto de fórmula 2 y un compuesto de fórmula 3. En otra realización más, se combinan por lo menos 2 equivalentes molares del DPP (difenilfosfito) con respecto al compuesto de fórmula 9 con el compuesto de fórmula 9 y un compuesto de fórmula 10. En una realización adicional, se combinan por lo menos 2 equivalentes molares del DPP (difenilfosfito) con respecto al compuesto de fórmula 16 con el compuesto de fórmula 16 y un compuesto de fórmula 10a.

En algunas realizaciones, el paso a) comprende además un paso de combinar una base. En algunas realizaciones, el paso a) (es decir, combinar un compuesto de fórmula 2 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo) se realiza en presencia de una base. Ejemplos no limitativos de la base incluyen piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, isopropiletilamina, imidazol, DABCO, DBU, 2,6-lutidina y N,N-diisopropiletilamina. En algunas realizaciones, la base es piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, isopropiletilamina, imidazol, DABCO, DBU, 2,6-lutidina, N,N-diisopropiletilamina, o una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, la base es piridina.

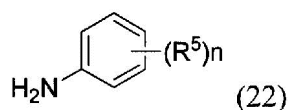
En algunas realizaciones, el paso a) comprende además un solvente seleccionado del grupo que consiste de piridina, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y 2-MeTHF. En algunas realizaciones, el paso a) comprende además un solvente seleccionado del grupo que consiste de piridina, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, 2-MeTHF y una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, el paso a) incluye combinar un compuesto de fórmula 2 o una sal del mismo y un

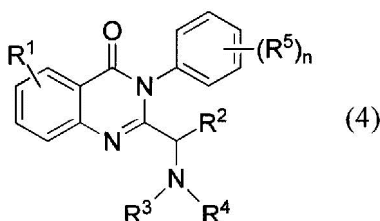
compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo con un agente deshidratante, una base, un solvente o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el paso a) incluye combinar un compuesto de fórmula 2 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo con un agente deshidratante. En algunas realizaciones, el paso a) incluye combinar un compuesto de fórmula 2 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo con un agente deshidratante y una base. En algunas realizaciones, el paso a) incluye combinar un compuesto de fórmula 2 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo con un agente deshidratante, una base y un solvente.

En algunas realizaciones, el paso a) se realiza a una temperatura entre 0 y 45° C, entre 15 y 40° C, o entre 20 y 30° C. En algunas realizaciones, el paso a) se realiza a una temperatura inferior a 45° C.

El proceso de acuerdo con el primer aspecto comprende el paso b) que combina el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo; y un compuesto de fórmula 22:

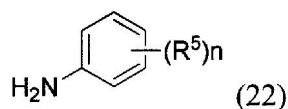


en donde n es 0-5; y cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; y en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 4:

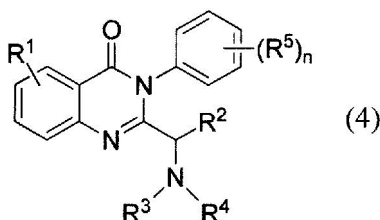


o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el paso b) se realiza de la siguiente manera: combinar el compuesto de fórmula 1; y un compuesto de fórmula 22:



en donde n es 0-5; y cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; y en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 4:



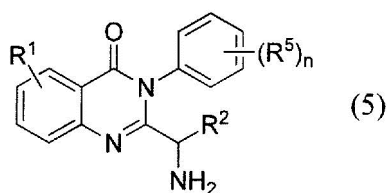
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 22 es una anilina sustituida. En algunas realizaciones, n es 1-5, y en otras realizaciones, n es 1-3. En algunas realizaciones, n es 0-3. En algunas realizaciones n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones n es 0. En algunas realizaciones, cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones, cada R⁵ es independientemente alquilo C₁-C₄ o halo. En otras realizaciones, n es 1, 2 o 3; y R⁵ se selecciona de un grupo que consiste de alquilo y halo. En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3; y cada R⁵ se selecciona de un grupo que consiste

de alquilo C₁-C₄ o halo. En otras realizaciones más, n es 1, 2 o 3; y R⁵ se selecciona de un grupo que consiste de metilo, F, y Cl. En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3; y cada R⁵ se selecciona independientemente de un grupo que consiste de metilo, F y Cl. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 22 es 2,6-difluoroanilina.

En algunas realizaciones, el paso b) se realiza a una temperatura entre 0 y 80° C; entre 20 y 70° C; entre 40 y 60° C; o entre 45 y 55° C.

El proceso de acuerdo con el primer aspecto comprende el paso c) combinar el compuesto de fórmula 4 o una sal del mismo, en donde por lo menos uno de R₃ y R₄ del compuesto de fórmula 4 es un grupo protector amino; y

uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino; en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 5:

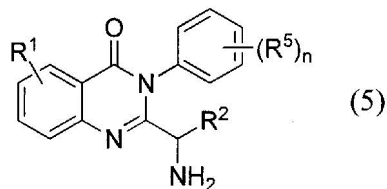


o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el paso c) se realiza de la siguiente manera:

combinar el compuesto de fórmula 4, en donde por lo menos uno de R₃ y R₄ del compuesto de fórmula 4 es un grupo protector amino; y

uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino; en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 5:

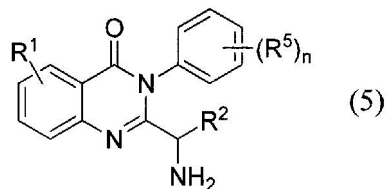


o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el paso c) se realiza de la siguiente manera:

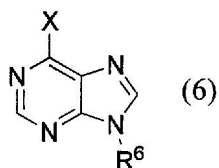
combinar el compuesto de fórmula 4, en donde por lo menos uno de R₃ y R₄ del compuesto de fórmula 4 es un grupo protector amino; y

dos o más reactivos, en donde uno de los uno o más reactivos se usa para eliminar el grupo protector amino y en donde otro del uno o más reactivos es un ácido; en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 5: o una sal del mismo.

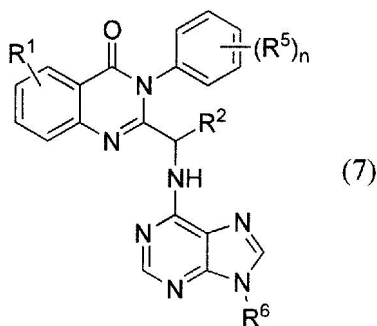


En algunas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico.

El proceso de acuerdo con el primer aspecto comprende el paso d) combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6:

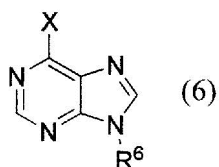


en donde X se selecciona del grupo que consiste de halógeno, mesilo, mesilato, tosilo y tosilato; y R⁶ es el grupo protector amino tetrahidropiraniolo (THP); en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 7:



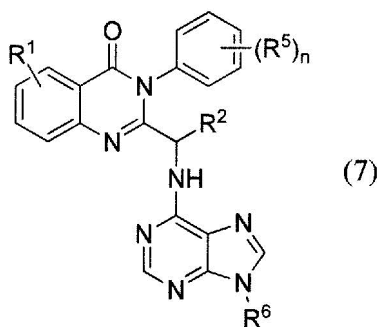
o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el paso d) se realiza de la siguiente manera: combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6:



en donde X se selecciona del grupo que consiste de halógeno, mesilo, mesilato, tosilo y tosilato; y

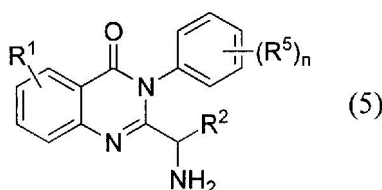
R⁶ es el grupo protector amino tetrahidropiraniolo (THP); en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 7:



En algunas realizaciones, el paso c) se realiza de la siguiente manera:

combinar el compuesto de fórmula 4, en donde por lo menos uno de R₃ y R₄ del compuesto de fórmula 4 es un grupo protector amino; y

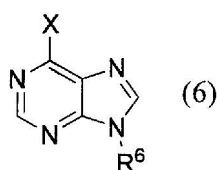
uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino; en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 5:



o una sal del mismo; y

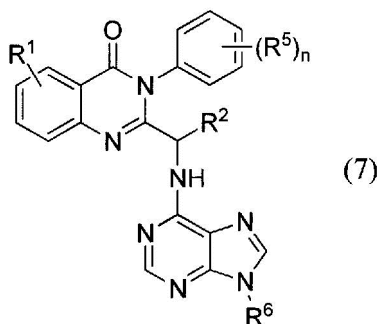
el paso d) se realiza de la siguiente manera:

combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6:



en donde X se selecciona del grupo que consiste de halógeno, mesilo, mesilato, tosilo y tosilato; y

R⁶ es el grupo protector amino tetrahidropiraniolo (THP); en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 7:



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (5) es una sal. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (5) es una sal de HCl.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (7) es una sal. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (7) es una sal de HCl.

En algunas realizaciones, X es halógeno. En otras realizaciones, X es Cl o Br. En otras realizaciones, X es Cl.

En algunas realizaciones, el paso c) comprende además combinar un solvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol THF, agua y tolueno. En algunas realizaciones, el paso c) se realiza en presencia de un solvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol THF, agua, tolueno y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el paso c) comprende combinar uno o más reactivos para la desprotección de los grupos protectores amino. Por ejemplo, si el grupo protector amino es un alcoximetilo o un carbamato, como un t-butil carbamato o Fmoc, entonces el uno o más reactivos es un ácido. En realizaciones adicionales, el ácido es un ácido mineral. Ejemplos no limitativos de ácidos minerales incluyen ácido clorhídrico (HCl), ácido nítrico (HNO₃), ácido fosfórico (H₃PO₄), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido bórico (H₃BO₃), ácido fluorhídrico (HF), ácido bromhídrico (HBr) y ácido perclórico (HClO₄). En algunas realizaciones, el reactivo es ácido clorhídrico (HCl), ácido nítrico (HNO₃), ácido fosfórico (H₃PO₄), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido bórico (H₃BO₃), ácido fluorhídrico (HF), ácido bromhídrico (HBr), ácido perclórico (HClO₄), o una mezcla de los mismos. En otras realizaciones, el ácido es ácido trifluoroacético (TFA). En otro ejemplo, si el grupo protector amino es un grupo alquil sililo, el uno o más reactivos son fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) y/o ácido trifluoroacético (TFA). En otro ejemplo más, si el grupo protector amino es bencilo, entonces el uno o más reactivos son Pd/C y H₂.

En algunas realizaciones, el paso c) se realiza a una temperatura entre 0 y 70° C; entre 20 y 60° C; o entre 35 y 50° C.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 5 se sintetiza como la base libre, mientras que en otras realizaciones, el compuesto de fórmula 5 se sintetiza como una sal. En una realización, el compuesto de fórmula 5 es la sal del compuesto de fórmula 12. En otra realización, el compuesto de fórmula 12 se sintetiza como la sal de HCl. En otras realizaciones más, el compuesto de fórmula 12 se sintetiza como base libre. En realizaciones adicionales, el compuesto de fórmula 5 es la base libre del compuesto de fórmula 18. En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula 5 es la sal del compuesto de fórmula 18. A modo de ejemplo, la preparación de la sal puede ser seguida por un paso de neutralización para sintetizar la base libre.

La elección de sintetizar una forma de sal o de base libre puede depender de las propiedades físicas de los materiales. En una realización, por razones de estabilidad y razones de fabricación, como facilidad de manejo, el compuesto de fórmula 12 se sintetiza y/o aísla como la sal. En otro ejemplo, el compuesto de fórmula 18 se sintetiza y/o aísla como la base libre, que es suficientemente estable y fácil de manejar.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados independientemente del grupo que comprende agua, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, NH_4OH concentrado, acetonitrilo, MTBE (terc-butil metil éter), DCM (diclorometano), EtOAc (acetato de etilo), iPrOAc (acetato de isopropilo), tolueno, 2-Me-THF, DIPE (éter diisopropílico), heptano y heptanos. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de agua, NH_4OH , acetonitrilo, isopropanol, tolueno y mezclas de los mismos. En una realización, el uno o más solventes son i) agua, NH_4OH y acetonitrilo; o ii) isopropanol y tolueno.

En algunas realizaciones, el paso d) comprende un paso de combinar una base seleccionada del grupo que consiste de trietilamina, piridina, base de Hunig y una base de carbonato. En algunas realizaciones, el paso d) comprende un paso de combinar una base seleccionada del grupo que consiste de trietilamina, piridina, base de Hunig, una base de carbonato y combinaciones de las mismas.

En algunas realizaciones, el paso d) comprende además combinar un solvente seleccionado del grupo que consiste de agua, un solvente alcohólico y combinaciones de los mismos.

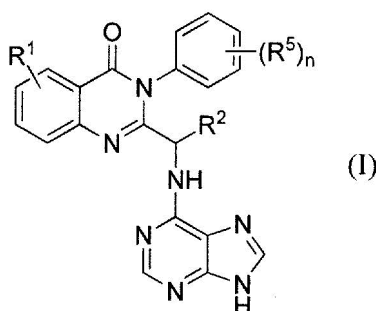
En algunas realizaciones, el paso d) incluye combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6 con una base o un solvente. En algunas realizaciones, el paso d) incluye combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6 con una base. En algunas realizaciones, el paso d) incluye combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6 con un solvente. En algunas realizaciones, el paso d) incluye combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6 con una base y un solvente.

En algunas realizaciones, el paso d) se realiza a una temperatura entre 35 y 110° C; entre 40 y 90° C; entre 50 y 80° C; o entre 60 y 90° C.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula 7 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de alcohol y agua. En otras realizaciones, el uno o más solventes son i) metanol y agua; ii) etanol y agua; iii) propanol y agua; o iv) isopropanol y agua.

El compuesto de fórmula 6 es un compuesto de purinilo protegido, en el que R^6 es el grupo protector amino tetrahidropiraniilo (THP). Se ha observado que el uso del compuesto de purinilo protegido, como el compuesto de fórmula 13, para sintetizar un compuesto de fórmula 7 o una sal del mismo, procede más rápido, con menos aductos de dipurina y con un rendimiento más alto en comparación con el uso de un compuesto de purinilo sin proteger.

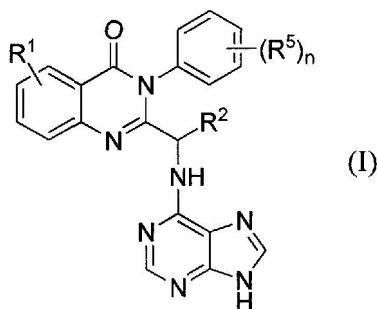
El proceso de acuerdo con el primer aspecto comprende el paso e) combinar el compuesto de fórmula 7, o una sal del mismo, y uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula I:



o una sal del mismo.

En una realización, el paso e) se realiza de la siguiente manera:

combina el compuesto de fórmula 7, o una sal del mismo, y uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula I:



Como se ha indicado anteriormente, el paso e) comprende combinar uno o más reactivos para la desprotección de los grupos protectores amino.

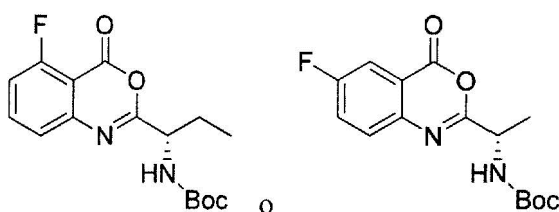
R⁶ es THP (tetrahidropiraniilo). En algunas realizaciones, R⁶ es THP y el uno o más reactivos usados para eliminar el grupo protector amino es un ácido. Se ha descubierto que las condiciones de reacción ácidas no acuosas ayudan a evitar reacciones indeseables como la degradación y la formación de productos secundarios de apertura de anillo. En algunas realizaciones, el ácido se genera in situ. En algunas realizaciones, la eliminación del grupo protector de THP se completa o casi se completa en ausencia de agua. En una realización, la eliminación del grupo protector de THP se completa o casi se completa bajo condiciones anhidras. En otra realización, la eliminación del grupo protector de THP se completa o casi se completa con menos del 0,5% de agua presente. En una realización adicional, el ácido se genera in situ. Por ejemplo, pueden usarse etanol y cloruro de acetilo para generar HCl in situ. En algunas realizaciones, el paso e) comprende un ácido seleccionado del grupo que consiste de un ácido mineral, TFA y un ácido de Lewis. En algunas realizaciones, el ácido es HCl.

La desprotección se considera casi completa cuando se desprotege por lo menos el 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% del material protegido.

En algunas realizaciones, el paso e) se realiza a una temperatura entre 30 y 70° C; entre 40 y 60° C; o entre 25 y 50° C.

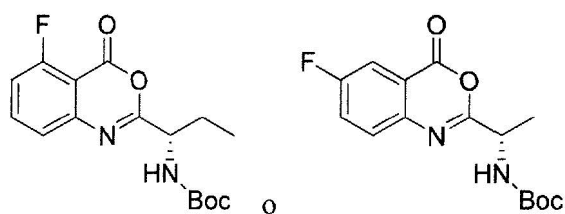
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados del grupo que comprende agua, etanol, metanol, isopropanol, n-propanol y acetona. En otras realizaciones, el uno o más solventes son i) agua; ii) etanol; iii) acetona; iv) agua y etanol; o v) agua, etanol y acetona.

En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 1 es



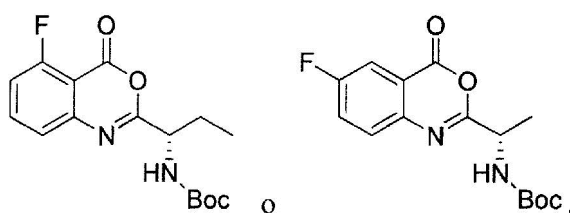
o una sal del mismo.

En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 1 es

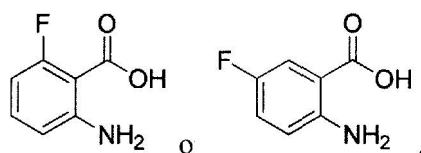


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

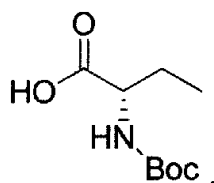
En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 1 es



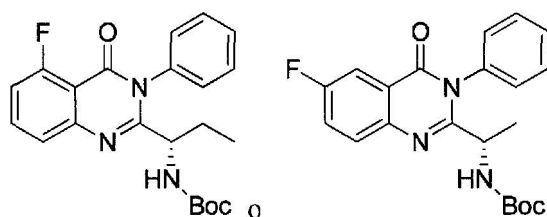
En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 2 es



En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 3 es

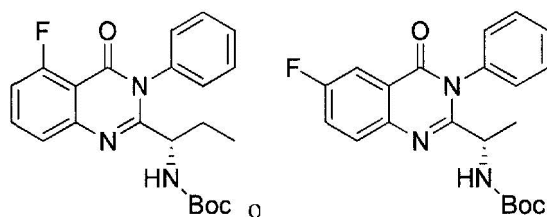


En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 4 es



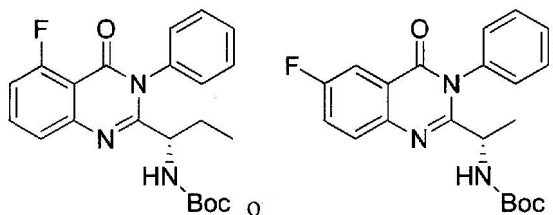
o una sal del mismo.

En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 4 es

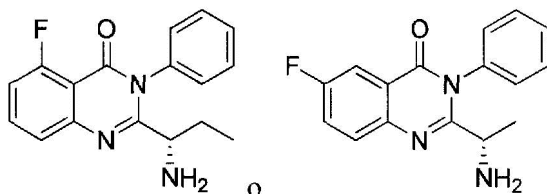


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 4 es

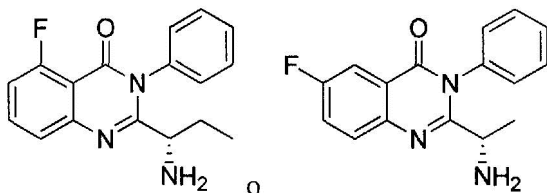


En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 5 es



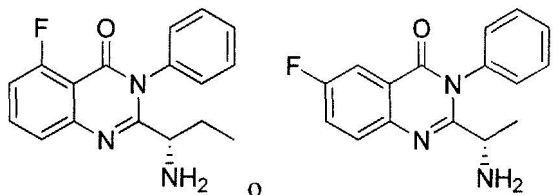
o una sal del mismo.

En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 5 es

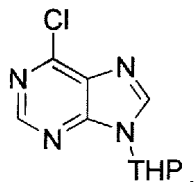


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

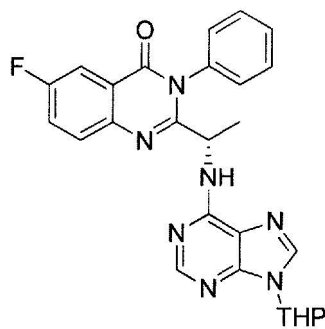
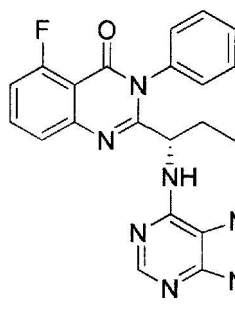
En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 5 es



En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 6 es

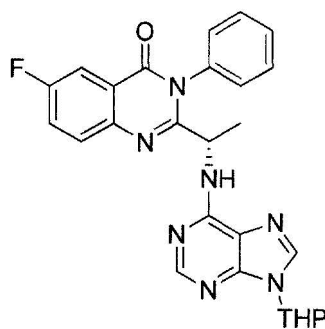
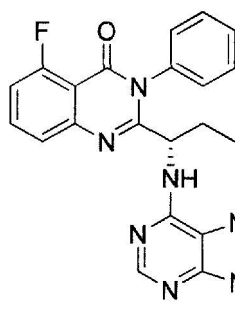


En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 7 es



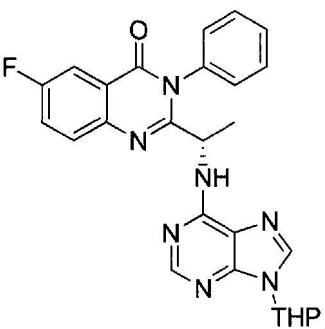
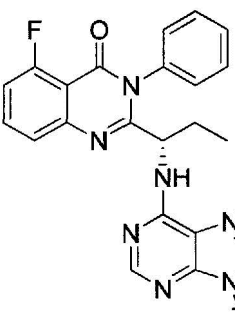
o una sal del mismo.

En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 7 es

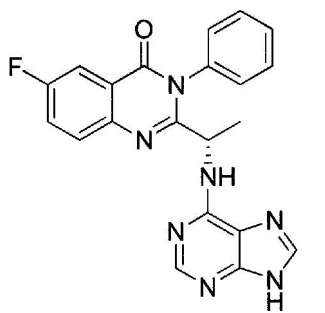
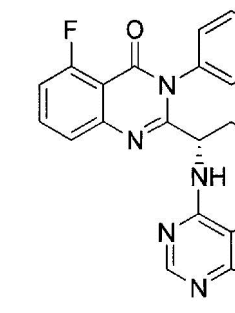


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

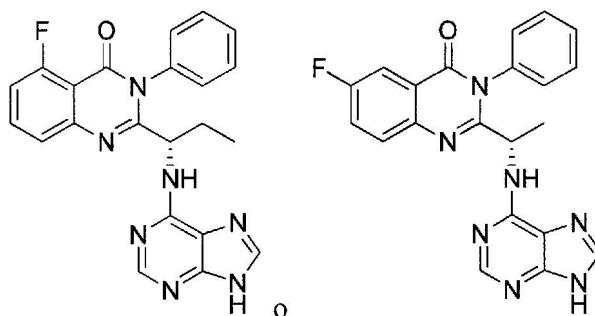
En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula 7 es



En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula I es

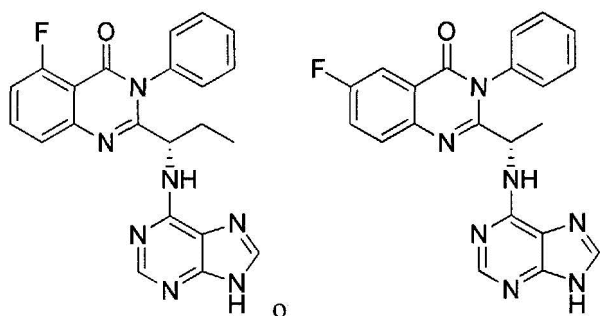


En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula I es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de fórmula I es



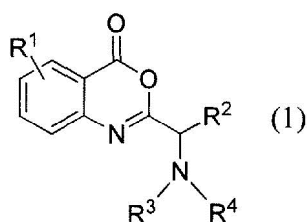
Los procesos descritos en la presente proporcionan una síntesis eficiente. Además, los procesos reducen o minimizan ciertos pasos del proceso y/o productos secundarios, como la racemización de los centros quirales durante las condiciones de desprotección. Además, los procesos divulgados en la presente pueden ser adecuados para varios propósitos como uno o más de usos de laboratorio, industriales, comerciales, no comerciales, de fabricación, no de fabricación, reguladores, no reguladores, médicos, no médicos, farmacéuticos y experimentales.

A modo de ejemplo, los procesos de la presente solicitud pueden ser adecuados para elaborar compuestos de las fórmulas divulgadas en la presente, en las cantidades de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g, 5 g, 10 g, 50 g, 100 g, 250 g, 500 g, 1 kg, 5 kg, 10 kg, 50 kg, 100 kg, 250 kg, 500 kg, 750 kg, 1000 kg, 2500 kg y 5000 kg, en un único lote. Además, los procesos de la presente solicitud pueden ser adecuados para elaborar compuestos en cantidades entre 1-100 mg, 1-500 mg, 1-1000 mg, 1-100 g, 1-500 g, 1-1000 g, 10-1000 kg, 500-1000 kg, 1000-2000 kg, 1000-5000 kg y más de 5000 kg en un único lote. Además, los procesos de la presente solicitud pueden ser adecuados para elaborar compuestos en las cantidades de por lo menos 1 mg, 100 mg, 1 g, 10 g, 100 g, 1 kg, 10 kg, 100 kg, 1000 kg, 2500 kg y 5000 kg, en un único lote. También, los procesos descritos en la presente pueden usarse para elaborar compuestos en lotes individuales o múltiples, o en procesos continuos/semicontinuos. En algunas realizaciones, el proceso es un proceso por lotes. En algunas realizaciones, el proceso es un proceso continuo. En algunas otras realizaciones, el proceso es un proceso semicontinuo.

A modo de ejemplo, los procesos de la presente solicitud pueden utilizar por lo menos aproximadamente 1 mmol, 10 mmol, 100 mmol, 1 mol, 5 mol, 10 mol, 20 mol, 50 mol o 100 mol de por lo menos un material de partida. El material de partida incluye cualquiera de los compuestos de partida o intermedios divulgados en la presente, una sal del mismo o un reactivo.

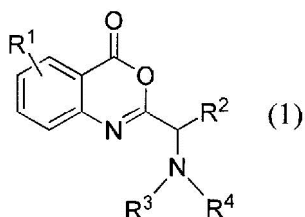
COMPUESTOS

En algunas realizaciones, en el compuesto de fórmula 1:



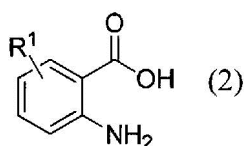
o la sal del mismo, R^1 es halo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, y R^3 y R^4 son cada uno un grupo protector amino. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C_1-C_8 . En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_8 . En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_4 . En algunas realizaciones, R^1 es halo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C_1-C_8 , y R^3 y R^4 son cada uno un grupo protector amino. En algunas realizaciones, R^1 es halo; R^2 es alquilo C_1-C_8 , y R^3 y R^4 son cada uno un grupo protector amino. En algunas realizaciones, R^1 es halo; R^2 es alquilo C_1-C_4 , y R^3 y R^4 son cada uno independientemente un grupo protector amino. En realizaciones adicionales, R^3 y R^4 son grupos protectores amino.

La solicitud divulga además el compuesto de fórmula 1:

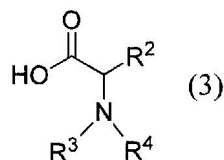


o una sal del mismo; y en donde el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo se sintetiza mediante un proceso que comprende

paso a) combinar un compuesto de fórmula 2:



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 3:



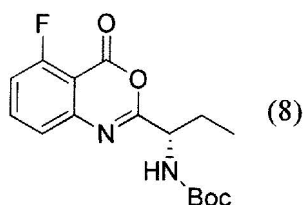
en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo,

en donde R^1 es halo;

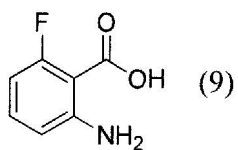
R^2 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido; y

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de un grupo protector amino y un grupo purinilo opcionalmente sustituido. R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula 1.

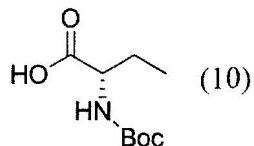
La solicitud divulga además el compuesto de fórmula 8:



o una sal del mismo, en donde el compuesto de fórmula 8 o una sal del mismo se sintetiza mediante el proceso que comprende combinar un compuesto de fórmula 9:

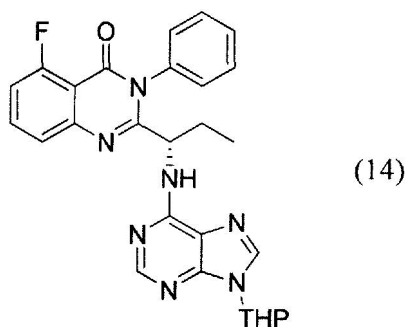


o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10:

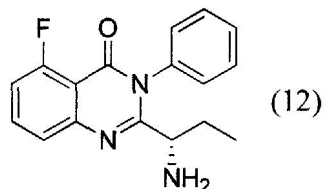


en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 8 o una sal del mismo.

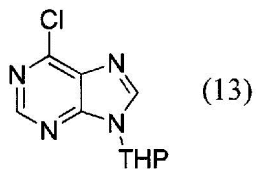
En algunas realizaciones del segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula 14:



o una sal del mismo, en donde el compuesto de fórmula 14 o una sal del mismo se sintetiza mediante un proceso que comprende combinar un compuesto de fórmula 12:

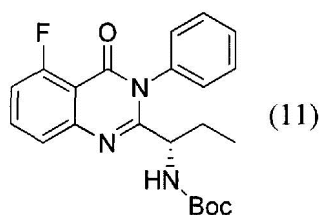


o una sal del mismo, y
un compuesto de fórmula 13:



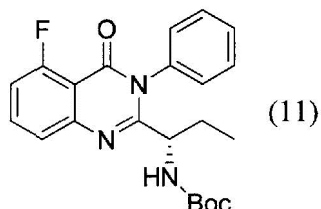
en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 14.

En realizaciones adicionales, el proceso comprende además combinar un compuesto de fórmula 11:



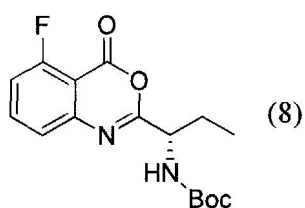
o una sal del mismo, y
un ácido, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 12 o una sal del mismo,

En algunas realizaciones, el proceso comprende combinar un compuesto de fórmula 11:



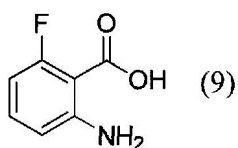
y
un ácido, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 12 o una sal del mismo.

En más realizaciones adicionales, el proceso comprende además combinar un compuesto de fórmula 8:

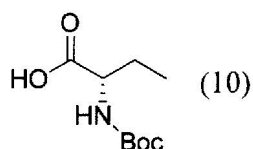


o una sal del mismo, y
anilina, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 11.

En otra realización más, el proceso comprende además combinar el compuesto de fórmula 9:

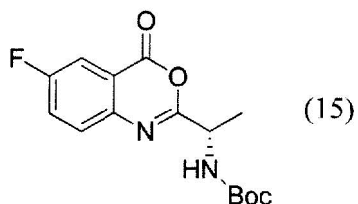


o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10:

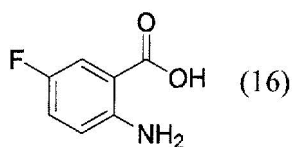


en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 8 o una sal del mismo.

La solicitud divulga además un compuesto de fórmula 15:



o una sal del mismo, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo mediante un proceso que comprende combinar un compuesto de fórmula 16:



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10a:



10 en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo.

La solicitud divulga además un compuesto de fórmula 15a:



20 o una sal del mismo, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 15a o una sal del mismo mediante un proceso que comprende combinar un compuesto de fórmula 16:

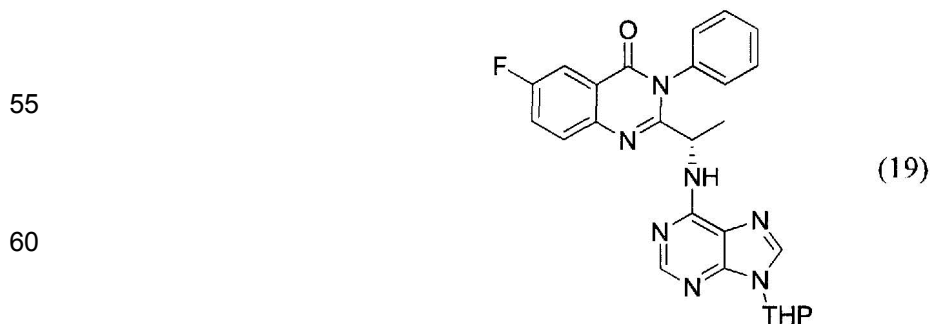


30 o una sal del mismo, en donde BB es halo, y un compuesto de fórmula 10a:

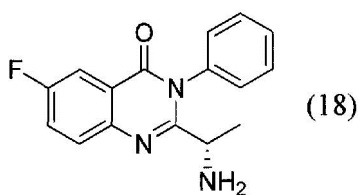


40 en donde AA es un grupo protector amino y en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo. BB puede ser F. El grupo protector amino se selecciona del grupo que consiste de t-butil carbamato, tetrahidropirranilo, alquilsililo, bencilo, un grupo purinilo opcionalmente sustituido, y alcoximetilo. El grupo protector amino puede ser carbamato. El grupo protector amino puede ser t-butil carbamato (BOC) o 9-fluoroenilmetil carbamato (Fmoc). AA puede ser t-butil carbamato (BOC).

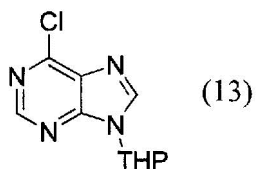
45 En algunas realizaciones del segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula 19:



55 o una sal del mismo, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 19 o una sal del mismo mediante un proceso que comprende combinar un compuesto de fórmula 18:

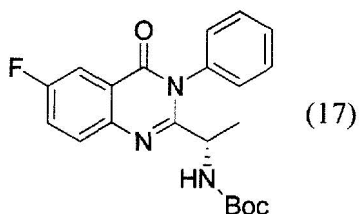


o una sal del mismo, y
un compuesto de fórmula 13:



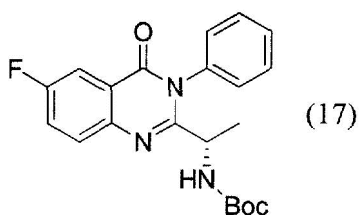
en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 19 o una sal del mismo.

En realizaciones adicionales, el proceso comprende además combinar un compuesto de fórmula 17:



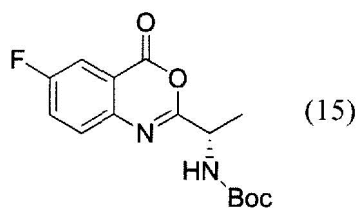
o una sal del mismo, y
un ácido, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 18 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además combinar un compuesto de fórmula 17:



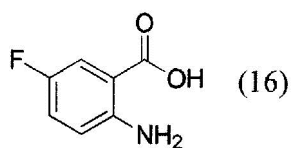
y
un ácido, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 18 o una sal del mismo.

En otras realizaciones más, el proceso comprende además combinar un compuesto de fórmula 15:

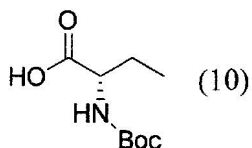


o una sal del mismo, y
anilina, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 17.

En otra realización más, el proceso comprende además combinar el compuesto de fórmula 16:

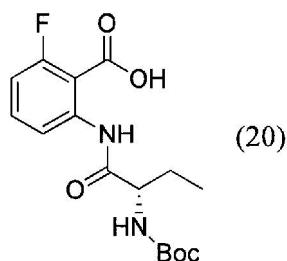


o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10:

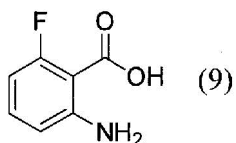


en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo.

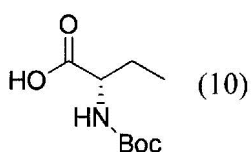
La solicitud divulga además un compuesto de fórmula 20:



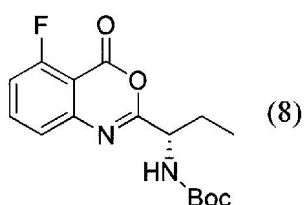
o una sal del mismo, en donde el compuesto de fórmula 20 o una sal del mismo se sintetiza mediante un proceso que comprende combinar un compuesto de fórmula 9:



y un compuesto de fórmula 10:

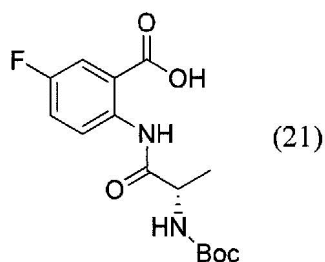


en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 20 o una sal del mismo. El proceso puede comprender además sintetizar un compuesto de fórmula 8:

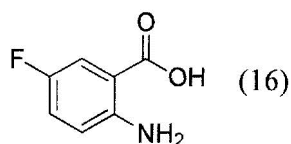


o una sal del mismo. El compuesto de fórmula 8 o una sal del mismo puede abrirse en anillo para formar el compuesto de fórmula 20 o una sal del mismo. El compuesto de fórmula 20 puede ser un producto intermedio que se forma durante la preparación del compuesto de fórmula 8.

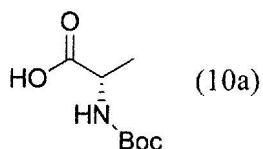
La solicitud divulga además un compuesto de fórmula 21:



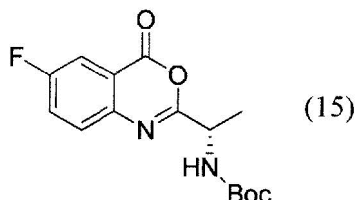
o una sal del mismo, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 21 o una sal del mismo mediante un proceso que comprende combinar un compuesto de fórmula 16:



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10a:



en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 21 o una sal del mismo. El proceso comprende además sintetizar un compuesto de fórmula 15:



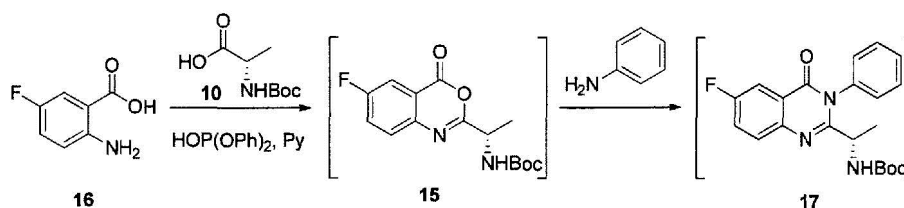
o una sal del mismo. El compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo puede abrirse en anillo para formar el compuesto de fórmula 21 o una sal del mismo. El compuesto de fórmula 21 puede ser un producto intermedio que se forma durante la preparación del compuesto de fórmula 15.

A modo de ejemplo, las composiciones de la presente solicitud pueden comprender por lo menos 2000 kg, 1000 kg, 750 kg, 500 kg, 250 kg, 100 kg, 10 kg, 1 kg, 0,5 kg, 50 g, 5 g o 0,5 g de un compuesto de una fórmula divulgada en la presente o una sal del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones pueden comprender una cantidad de múltiples kilogramos de un compuesto de una fórmula divulgada en la presente o una sal del mismo. En otras realizaciones, las composiciones de la presente divulgación pueden comprender por lo menos aproximadamente 1 mmol, 10 mmol, 100 mmol, 1 mol, 5 mol, 10 mol, 20 mol, 50 mol o 100 mol de un compuesto de una fórmula divulgada en la presente o una sal del mismo. Además de un compuesto de una fórmula divulgada en la presente o una sal del mismo, la composición puede comprender además solventes, reactivos o combinaciones de los mismos. En otro aspecto, las composiciones pueden consistir esencialmente en un compuesto de una fórmula divulgada en la presente o una sal del mismo.

A modo de ejemplo, los compuestos resultantes de los procesos descritos en la presente pueden usarse en una composición farmacéutica. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto resultante de los procesos divulgados en la presente aquí o una sal del mismo, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

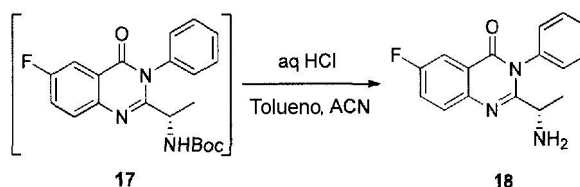
EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de un compuesto de fórmula 17.



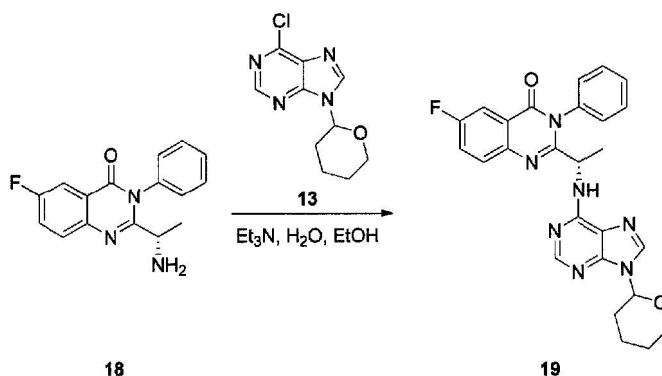
Se añadieron un compuesto de fórmula 16 (1,0 kg, 1,0 eq), un compuesto de fórmula 10 (1,5 kg, 1,2 eq) y piridina (3,0 kg) al reactor A. La mezcla se agitó a de 19 a 25°C y se añadió difenilfosfito (6,1 kg, 4,0 eq) a la mezcla durante por lo menos 2 h mientras se mantenía la temperatura interna a menos de aproximadamente 35° C. La mezcla de la reacción se ajustó a 19 a 25° C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa por análisis HPLC (1-3 h). Se añadió anilina (0,7 kg, 1,2 eq) durante un mínimo de 1 h mientras se mantenía la temperatura interna a menos de aproximadamente 40° C. La mezcla de la reacción se ajustó luego a 45 a 55° C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de la reacción se enfrió a 19 a 25° C y se añadió tolueno (13 kg) seguido de una solución de HCl 1M preparada (10 kg) mientras se mantenía la temperatura interna a menos de aproximadamente 30° C. La mezcla bifásica se agitó a aproximadamente 22° C durante por lo menos 30 minutos y luego se dejó sedimentar. La capa acuosa se separó y se descartó. Se añadió una segunda porción de HCl 1M (10 kg) a la capa orgánica en el reactor A. La mezcla bifásica se agitó a 19 a 25° C durante por lo menos 30 minutos y luego se dejó sedimentar. La capa acuosa se separó y se descartó. Un compuesto de fórmula 17 se llevó al siguiente paso como una solución madre en tolueno.

Ejemplo 2. Síntesis de un compuesto de fórmula 18.



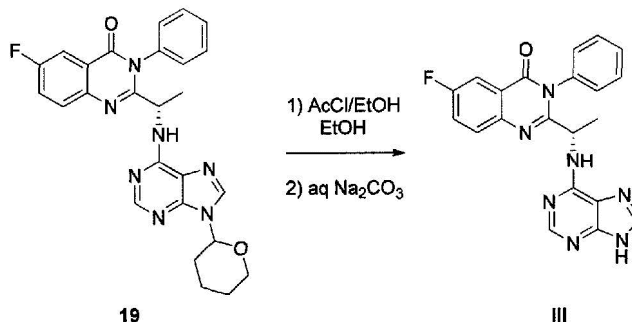
A la solución madre de un compuesto de fórmula 17 en tolueno se le añadió acetonitrilo (8,4 kg) y HCl concentrado (2,2 kg) mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 30° C. La mezcla de la reacción se ajustó a de 19 a 25° C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa. Se añadió agua (5 kg) y la mezcla bifásica se agitó a una temperatura de 19 a 25° C durante por lo menos 30 minutos y luego se dejó sedimentar. La capa acuosa inferior se separó y se transfirió al reactor B (el producto estaba en la capa acuosa). Luego se añadió agua (10 kg) a la capa orgánica en el reactor A. La mezcla bifásica se agitó a una temperatura de 19 a 25° C durante por lo menos 30 minutos y luego se dejó sedimentar. La capa acuosa inferior se separó y se transfirió al reactor B (combinando con la primera fase acuosa). Se añadió tolueno (4 kg) a las capas acuosas combinadas en el reactor B y la mezcla bifásica se agitó a de 19 a 25° C durante por lo menos 30 minutos y luego se dejó sedimentar. La capa acuosa inferior se separó y se transfirió al reactor A. Se añadió tolueno (4 kg) al reactor A y la mezcla bifásica se agitó a de 19 a 25° C durante por lo menos 30 minutos y luego se dejó sedimentar. La capa acuosa inferior se separó y se transfirió al reactor B. La fase acuosa se concentró luego parcialmente al vacío a 18 l para eliminar el tolueno y reducir los niveles de acetonitrilo a no más del 3,5%. La fase acuosa se transfirió luego, en porciones, al reactor B que contenía agua (5 kg), hidróxido de amonio (6,5 kg, 8,0 eq) y acetonitrilo (0,8 kg) mientras se mantenía la temperatura interna a no más de 19 a 25° C. La lechada resultante se agitó a de 19 a 25° C durante aproximadamente 1 hora antes de filtrar. La torta del filtro se enjuagó con agua (3 kg) y luego se secó al vacío a no más de 50° C para proporcionar **18**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.3, 161.9, 160.5, 159.8, 144.4, 136.6, 130.3, 130.2, 129.9, 129.0, 128.9, 128.4, 123.4, 123.2, 122.3, 122.2, 112.1, 111.9, 48.7, 23.7 (la división de la señal debido al flúor da como resultado picos adicionales).

Ejemplo 3. Síntesis de un compuesto de fórmula 19.



Se añadieron un compuesto de fórmula 18 (1,0 kg, 1 eq), un compuesto de fórmula 13 (0,9 kg, 1,1 eq), trietilamina (0,5 kg, 1,5 eq), agua (4 kg) y EtOH (2 kg) a un reactor A. La mezcla se ajustó a de 75 a 85° C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla se ajustó luego a de 19 a 25° C y se agitó durante aproximadamente 1 hora antes de filtrar. El compuesto aislado de fórmula 19 sólido se enjuagó con agua (2 kg) y heptanos (2 x 3 kg) y luego se secó al vacío. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 5.24 (bs, 1H), 4.16 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (tt, J = 11.2, 1.4 Hz, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H)..

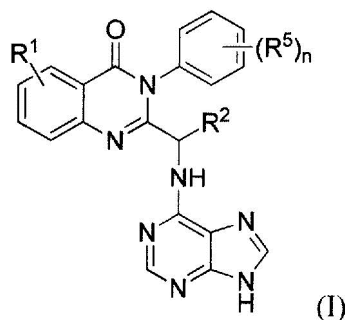
Ejemplo 4. Síntesis de un compuesto de fórmula III.



Al reactor A se añadió un compuesto de fórmula 19 seguido de EtOH (4,2 kg). Luego se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,33 kg, 1,2 eq) mientras se mantenía la temperatura interna a menos de aproximadamente 40° C. La mezcla se ajustó luego a de 19 a 25° C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa. Después de ajustar la temperatura de 5 a 15° C, se añadieron a la mezcla de la reacción 0,84 kg de una solución de carbonato de sodio al 4,5% preparada seguido de agua (1 kg) mientras se mantenía la temperatura interna a de 5 a 15° C. Al reactor B se añadieron 5,44 kg de una solución de carbonato de sodio al 4,5% preparada y el contenido se calentó a de 65 a 75° C. Aproximadamente el 20% de la solución contenida en el reactor A se transfirió luego a la solución acuosa en el reactor B mientras se mantenía la temperatura interna a de 65 a 75° C. La mezcla se envejeció durante aproximadamente 30 minutos hasta que se formó una lechada. La solución restante del reactor A se transfirió al reactor B durante un período de aproximadamente 1 h mientras se mantenía la temperatura interna a de 65 a 75° C. La lechada se agitó a de 65 a 75° C durante 1 a 5 h hasta que se formó una suspensión espesa. Los contenidos se ajustaron luego a de 19 a 25° C durante aproximadamente 1 h y se agitaron aproximadamente 1 h antes de filtrar. La torta húmeda se enjuagó con agua (10 kg) y luego se secó al vacío a aproximadamente 65°. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.84 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (br, 1H), 1.75 (br, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -111.11 (referenciado a TFA a -76.5 ppm).

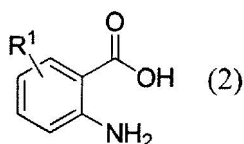
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula I:

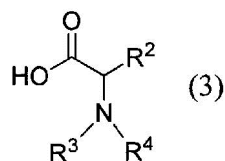


o una sal del mismo, que comprende

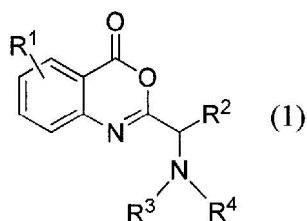
paso a) combinar un compuesto de fórmula 2:



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 3:



en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 1:



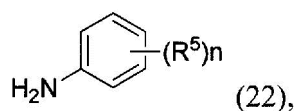
o una sal del mismo,

en donde R¹ es halo;

R² se selecciona del grupo que consiste de H, y opcionalmente alquilo C₁-C₈ sustituido; y

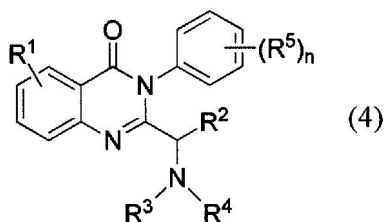
R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo protector amino

paso b) combinar el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo; y un compuesto de fórmula 22:



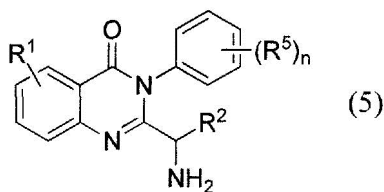
en donde n es 0-5; y cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo,

alquinilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, nitro, tiol, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo; y en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 4:



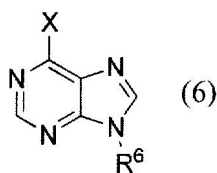
o una sal del mismo;

paso c) combinar el compuesto de fórmula 4 o una sal del mismo, en donde por lo menos uno de R₃ y R₄ del compuesto de fórmula 4 es un grupo protector amino; y uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino; en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 5:



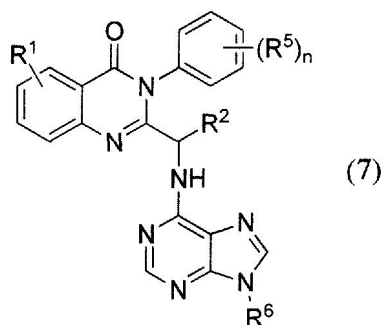
o una sal del mismo;

paso d) combinar el compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 6:



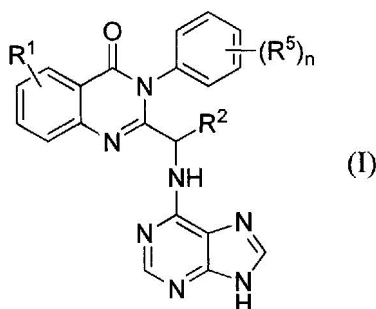
en donde X se selecciona del grupo que consiste de halógeno, mesilo, mesilato, tosilo y tosionato; y R⁶ es el grupo protector amino tetrahidroiranilo (THP);

en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 7:



o una sal del mismo; y

paso e) combinar además el compuesto de fórmula 7 o una sal del mismo; y uno o más reactivos, en donde el uno o más reactivos se usan para eliminar el grupo protector amino, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 1:



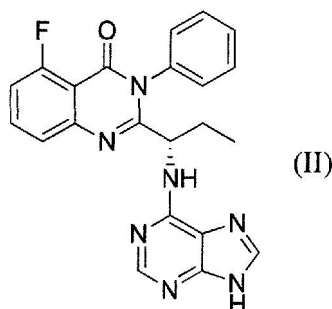
o una sal del mismo.

3. El proceso de la reivindicación 1, en donde R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, *t*-butil carbamato, tetrahidropirranilo, alquilsililo, bencilo, y alcoximetilo; y/o en donde el paso a) comprende además un paso de combinar un agente deshidratante seleccionado del grupo que consiste de difenilfosfito, trifenilfosfito, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol; y/o en donde el paso a) comprende además un paso de combinar una base seleccionada del grupo que consiste de piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, isopropiletilamina, imidazol, DABCO, DBU, 2,6-lutidina, y *N,N*-diisopropiletilamina; y/o en donde el paso a) comprende además combinar un solvente seleccionado del grupo que consiste de piridina, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y 2-MeTHF; y/o en donde el paso a) se realiza a una temperatura de entre 0 y 45° C.

3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en donde el paso b) se realiza a una temperatura de entre 0 y 80° C.

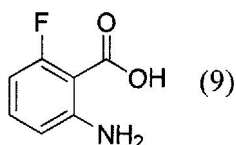
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el paso c) comprende además un solvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, THF, agua, y tolueno; y/o el compuesto de fórmula 7 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de alcohol, agua, y combinaciones de los mismos.

5. El proceso de la reivindicación 1 para sintetizar un compuesto de fórmula II:

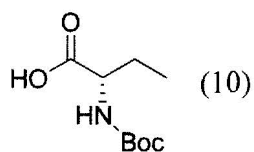


o una sal del mismo, que comprende

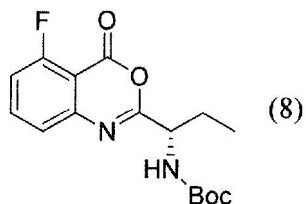
paso a) combinar un compuesto de fórmula 9



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10:

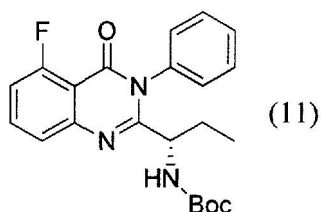


en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 8:



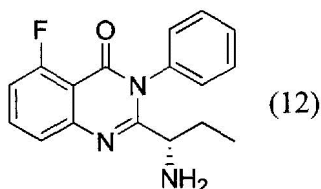
o una sal del mismo.

paso b) combinar el compuesto de fórmula 8 o una sal del mismo y anilina, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 11:



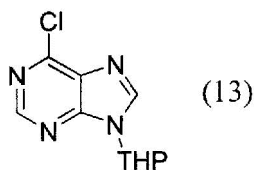
o una sal del mismo.

paso c) combinar el compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo y un ácido, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 12:

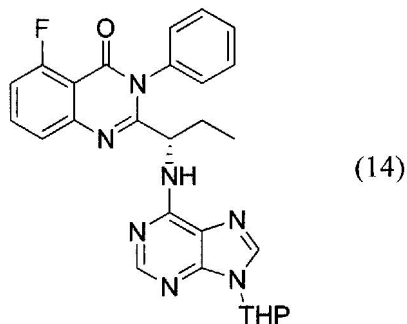


o una sal del mismo;

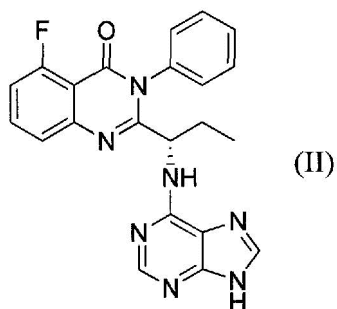
paso d) combinar el compuesto de fórmula 12 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 13:



en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 14:

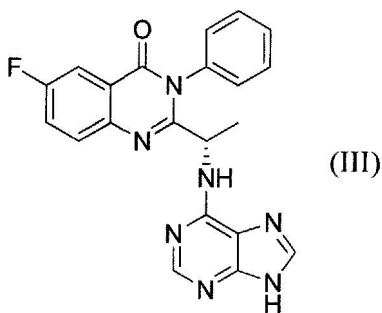


o una sal del mismo; y
 paso e) combinar el compuesto de fórmula 14 o una sal del mismo y un ácido, en donde se sintetiza un
 compuesto de fórmula II:



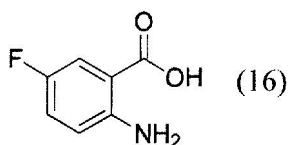
o una sal del mismo.

6. El proceso de la reivindicación 1 para sintetizar un compuesto de fórmula III:

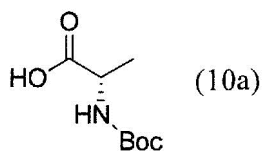


o una sal del mismo, que comprende

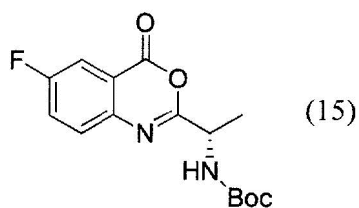
paso a) combinar un compuesto de fórmula 16:



o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula 10a:

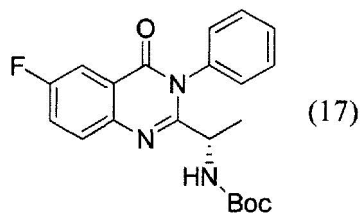


en donde se sintetiza el compuesto de fórmula 15:



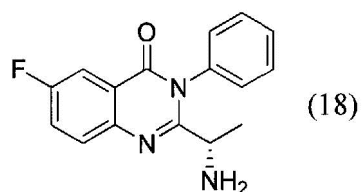
o una sal del mismo;

paso b) combinar el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo y anilina, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 17:



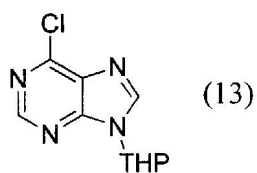
o una sal del mismo.

paso c) combinar el compuesto de fórmula 17 o una sal del mismo y un ácido, en donde se sintetiza un compuesto de fórmula 18:

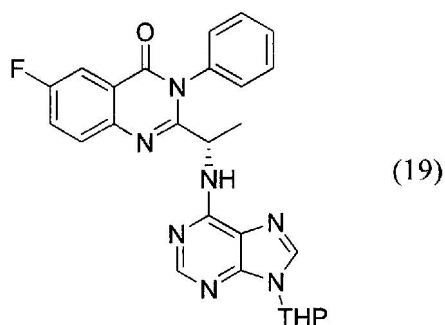


o una sal del mismo;

paso d) combinar el compuesto de fórmula 18 o una sal del mismo y un compuesto de fórmula 13:

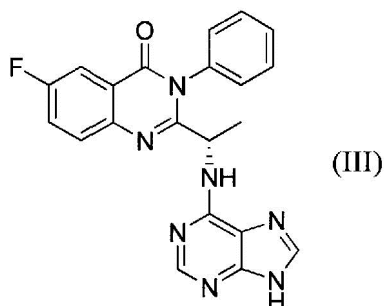


en donde se sintetiza un compuesto de fórmula (19):



o una sal del mismo; y

paso e) combinar el compuesto de fórmula 19 o una sal del mismo y un ácido, en donde se sintetiza el compuesto de fórmula III:



o una sal del mismo.

- 5 **7.** El proceso de la reivindicación 5 o 6, en donde el paso a) comprende además un paso de combinar un agente deshidratante, en donde el agente deshidratante se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de difenilfosfito, trifenilfosfito, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol; y/o
- 10 en donde el paso a) comprende además un paso de combinar una base seleccionada del grupo que consiste de piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, isopropiletilamina, imidazol, DABCO, DBU, 2,6-lutidina, y N,N-diisopropiletilamina; y/o
- 10 en donde el paso a) comprende además combinar un solvente seleccionado del grupo que consiste de piridina, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y 2-MeTHF; y/o
- en donde el paso a) se realiza a una temperatura de entre 0 y 45° C; y/o
- en donde el paso b) se realiza a una temperatura de entre 0 y 80° C; y/o
- 15 en donde el paso c) comprende además un solvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, THF, agua, y tolueno; y/o
- en donde el paso c) comprende un ácido mineral o TFA.
- 8.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el paso c) se realiza a una temperatura de entre 0 y 70° C; y/o
- 20 en donde el compuesto de fórmula 5, 12 o 18 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados de cualquiera de (A) el grupo que comprende agua, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, HN₄OH concentrado, acetonitrilo, MTBE, DCM, EtOAc, iPrOAc, tolueno, 2-Me-THF, DIPE (diisopropiléter), heptano y heptanos; o (B) agua, HN₄OH concentrado, y acetonitrilo; o (C) isopropanol y tolueno; y/o
- 25 en donde el paso d) comprende una base seleccionada del grupo que consiste de trietilamina, piridina, base de Hunig, y una base de carbonato; y/o
- en donde el paso d) comprende un solvente seleccionado del grupo que consiste de agua, un solvente alcohólico, y combinaciones de los mismos; y/o
- en donde el paso d) se realiza a una temperatura de entre 35 y 110°; y/o
- 30 en donde el paso e) comprende un ácido seleccionado del grupo que consiste de un ácido mineral, TFA y un ácido de Lewis; y/o
- en donde el paso e) se realiza a una temperatura de entre 30 y 70° C; y/o
- en donde el compuesto de fórmula I, II o III o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados de (A) el grupo que comprende agua, etanol, metanol, isopropanol, n-propanol y acetona; (B) agua y etanol; o (C) acetona.
- 35 **9.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, o la reivindicación 8 cuando depende de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde el compuesto de fórmula 14 o 19 o una sal del mismo se cristaliza a partir de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste de isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, y agua.
- 40 **10.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el proceso se maneja en un proceso por lotes.

45