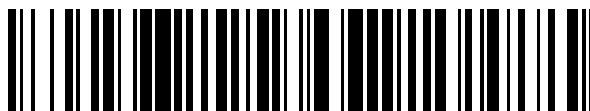


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 928**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07C 215/44 (2006.01)

C07C 217/52 (2006.01)

C07C 219/24 (2006.01)

C07C 307/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 12172363 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2546256**

54 Título: **Proceso para la síntesis de inhibidores de enzimas activadoras E1**

30 Prioridad:

02.08.2007 US 963008 P
25.01.2008 US 62378 P

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

30.04.2020

73 Titular/es:

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

ARMITAGE, IAN;
ELLIOT, ERIC L.;
LANGSTON, MARIANNE;
LANGSTON, STEVEN;
MCCUBBIN, QUENTIN J.;
MIZUTANI, HIROTAKE;
STIRLING, MATTHEW y
ZHU, LEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 757 928 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

Proceso para la síntesis de inhibidores de enzimas activadoras E1

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procesos para la síntesis de inhibidores de enzimas activadoras E1 e intermedios útiles en dichos procesos.

10 Antecedentes de la invención

La modificación postraducciona de proteínas por moléculas de tipo ubiquitina (ubl) es un proceso regulador importante dentro de las células, desempeñando papeles clave en el control de muchos procesos biológicos, incluyendo división celular, señalización celular y respuesta inmunitaria. Las ubl son proteínas pequeñas que se unen covalentemente a una lisina en una proteína diana a través de un enlace isopeptídico con una glicina C-terminal de la ubl. La molécula de tipo ubiquitina altera la superficie molecular de la proteína diana y puede afectar a propiedades tales como las interacciones proteína-proteína, actividad enzimática, estabilidad y localización celular de la diana.

La ubiquitina y otras ubl se activan mediante una enzima E1 específica que cataliza la formación de un intermedio de acil-adenilato con la glicina C-terminal de la ubl. La molécula ubl activada se transfiere después al resto de cisteína catalítica dentro de la enzima E1 a través de la formación de un intermedio de enlace tioéster. El intermedio E1-ubl y un asociado E2, dan como resultado un intercambio de tioéster en donde la ubl se transfiere a la cisteína de sitio activo del E2. La ubl se conjuga con la proteína diana, directamente o en combinación con una ligasa E3, a través de la formación de enlaces isopeptídicos con el grupo amino de una cadena lateral de lisina en la proteína diana.

La dirección a enzimas activadoras E1 brinda una oportunidad única para interferir con diversas rutas bioquímicas importantes para mantener la integridad de la división celular y la señalización celular. Las enzimas activadoras E1 actúan en la primera etapa de las rutas de conjugación de ubl; por tanto, la inhibición de una enzima activadora E1 modulará específicamente las consecuencias biológicas corriente abajo de la modificación de ubl. Como tal, la inhibición de estas enzimas activadoras y la inhibición resultante de los efectos corriente abajo de la conjugación de ubl, representa un método para interferir con la integridad de la división celular, la señalización celular y varios aspectos de la fisiología celular que son importantes para los mecanismos de enfermedad. Por tanto, enzimas E1 tales como UAE, NAE y SAE, como reguladores de diversas funciones celulares, son objetivos terapéuticos potencialmente importantes para la identificación de nuevos enfoques para el tratamiento de enfermedades y trastornos.

Langston S. *et al.* Solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 11/700.614 desvela compuestos que son inhibidores eficaces de enzimas activadoras E1, en particular NAE. Los compuestos son útiles para inhibir la actividad E1 *in vitro* e *in vivo* y son útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, en particular cáncer, y otros trastornos asociados con la actividad E1. Una clase de compuestos descritos en Langston *et al.* son ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilsulfamatos 4-sustituídos. La síntesis química eficaz de estos compuestos puede ser difícil debido a los múltiples centros estereogénicos en estos compuestos. Existe, por tanto, la necesidad de procesos adicionales para la preparación de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilsulfamatos 4-sustituídos.

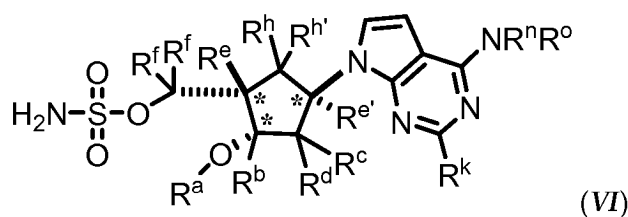
G.M. Atkins y E.M. Burgess (J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 6135) desvela N-sulfonilaminas que se han sintetizado mediante la acción de trietilamina y cloruros de sulfamoilo.

50 Descripción de la invención

La presente divulgación proporciona procesos e intermedios para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-sustituído, en son útiles como inhibidores de la enzima activadora de E1.

55

En un aspecto la invención se refiere a un proceso para formar un compuesto de fórmula (VI):



o una de sus sales, en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

5 R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo: grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

10 R^b es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

15 R^c es hidrógeno, $-OH$ u $-O-R^m$;

20 R^d es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

25 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

30 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

35 cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

40 R^h es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

45 $R^{h'}$ es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

50 R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo: grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

55 R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

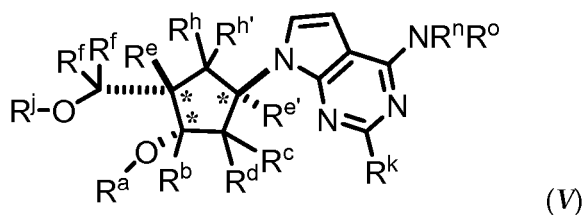
60 R^{bb} es hidrógeno o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

65 R^n es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

70 R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico;

comprendiendo dicho proceso:

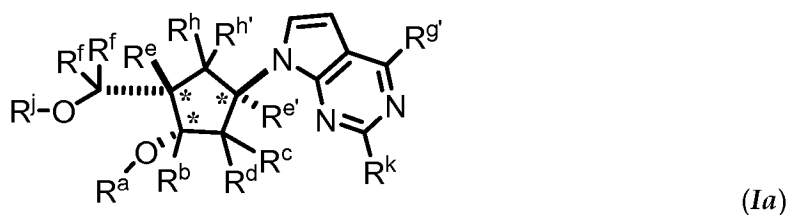
75 (a) forman un compuesto de fórmula (V):



80 o una de sus sales, en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

85 tratando un compuesto de fórmula (Ia) con una amina de fórmula HNR^nR^o :



en la que:

cada una de las variables R^a , R^{aa} , R^b , R^{bb} , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^k y R^m en la fórmula (V) y (Ia) son como se definen en la fórmula (VI);

5 R^g es cloro, bromo, flúor, yodo, $-O-R^s$, $-S-R^t$, $-S(O)R^t$ o $-S(O)_2R^t$;

en los que R^s es alifático C_{1-4} , alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonilo opcionalmente sustituido;

R^t es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; y

10 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo: grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})$; y

(b) sulfamoilar un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales, en el que cuando R^j es un grupo protector hidroxilo, el proceso comprende además la etapa de retirar el grupo protector de hidroxilo antes de sulfamoilar el compuesto de fórmula (V); en el que la etapa de sulfamoilación comprende las etapas:

I-D) tratar el compuesto de fórmula (V) con un reactivo de sulfamoilación $R^uN-S(O)_2X^+$;

20 II-D) opcionalmente tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-D) con un ácido;

en la que:

R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$ o $-C(O)N(Ph)_2$;

25 cada R^v se selecciona independientemente entre hidrógeno, alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^w es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

30 o un R^v es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido; y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido; y X es una amina terciaria o un heteroarilo que contiene nitrógeno.

En algunas realizaciones, cada uno de R^b , R^d , R^e , R^f , R^h , R^i , R^k y R^n es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^o es un indanilo opcionalmente sustituido, tetrahidronaftilo o cromanilo.

35 En algunas realizaciones, X es una amina terciaria seleccionada entre el grupo que consiste en trietilendiamina, trietilamina, trietilamina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, esparteína, N,N'-diisopropiletamina, tributilamina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, N,N'-dimetilpiperazina, N-etilmorfolina y tripropilamina; o un heteroarilo que contiene nitrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en piridina sustituida o sin sustituir, imidazol sustituido o sin sustituir y pirrol sustituido o sin sustituir;

R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$ o $-C(O)N(Ph)_2$;

40 cada R^v se selecciona independientemente entre alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o hidrógeno; R^w es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

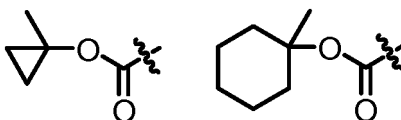
45 o un R^v es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido; y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, X es trietilendiamina, trietilamina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, N,N'-dimetilpiperazina, N-etilmorfolina o piridina. En algunas realizaciones, X es trietilendiamina.

50 En algunas realizaciones, R^w es metilo o fenilo.

En algunas realizaciones, cada R^v es independientemente metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo o fenilo, o cada R^v es independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

55 En algunas realizaciones, R^u es $-C(O)OCMe_3$, $-C(O)OCH_2Ph$, $-C(O)N(Ph)_2$, $-C(O)OC(Me)_2Ph$, $-C(O)OCH(Me)Ph$, $C(O)OC(Me)_2Et$, $-C(O)OC(Et)_2Ph$, $-C(O)OC(octil)_2Ph$,

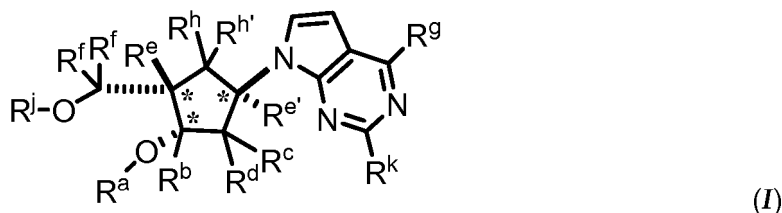


' o .

En algunas realizaciones, R^u es $-C(O)OCMe_3$. En algunas realizaciones, R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, en el que R^v es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, y el otro R^v se toma junto con R^w para formar ciclopropilo o ciclohexilo.

5 En algunas realizaciones, X es trietilendiamina y R^u es $-C(O)OCMe_3$.

También se desvela en el presente documento un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I):



10 o una de sus sales; en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

15 R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

20 R^b es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, flúor, cloro, $-OH$, $-O-R^m$ o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^d es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

25 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

$R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

30 cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^g es cloro, flúor, yodo o bromo;

R^h es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

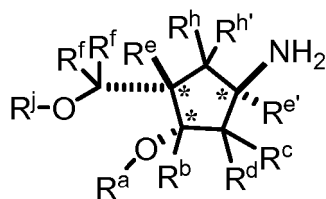
35 $R^{h'}$ es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

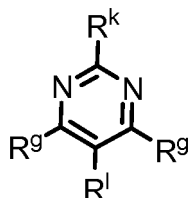
40 R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

45 comprendiendo dicho proceso la etapa de combinar un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, con un compuesto de fórmula (III) para proporcionar un compuesto de fórmula (I);



(II)



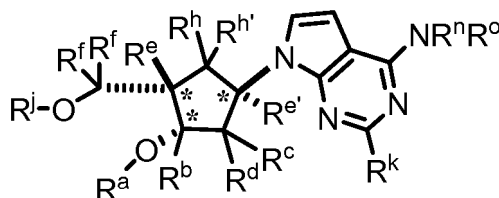
(III)

en la que:

- 5 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa; cada una de las variables R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^g, R^h, R^{h'}, Rⁱ, R^k y R^m en las fórmulas (II) y (III) es como se define en la fórmula (I);
- 10 R^l es -CH₂CHO o -CH₂CH(OR^{l'})₂; y cada R^{l'} es independientemente alifático C₁₋₆, o dos R^{l'} se toman junto con los átomos de oxígeno y carbono intervinientes para formar un resto acetal cíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros.

El proceso puede comprender además la etapa:

- 15 c) tratar el compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula HNRⁿR^o para formar un compuesto de fórmula (V), o una de sus sales;



(V)

20 en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

- 25 cada una de las variables R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, R^{h'}, Rⁱ, R^k y R^m en la fórmula (V) es como se define en la fórmula (I);

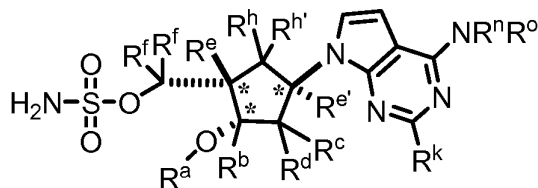
Rⁿ es H o alifático C₁₋₄; y

R^o es alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico.

30

El proceso puede comprender además la etapa:

- d) sulfamoilar un compuesto de fórmula (V), en la que Rⁱ es hidrógeno para formar un compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales;



(VI)

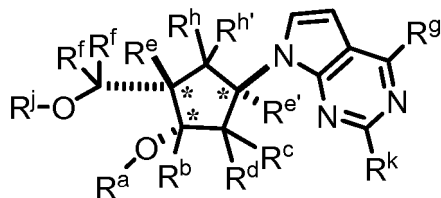
35

en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

5 cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , $R^{h'}$, R^k , R^m , R^n y R^o en la fórmula (VI) es como se define en la fórmula (V).

También se desvela en el presente documento un proceso para formar un compuesto de fórmula (I):



(I)

10

o una de sus sales; en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

15 R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

20 R^b es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, flúor, cloro, $-OH$, $-O-R^m$ o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^d es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

25 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

$R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

30 cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

30

R^g es cloro, flúor, yodo o bromo;

R^h es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

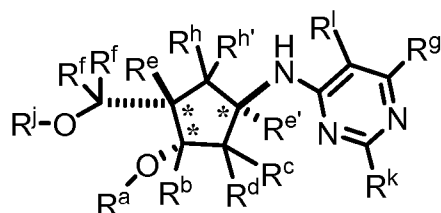
35 $R^{h'}$ es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^j es hidrógeno o un grupo protector; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

40 R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

45 comprendiendo dicho proceso tratar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

50

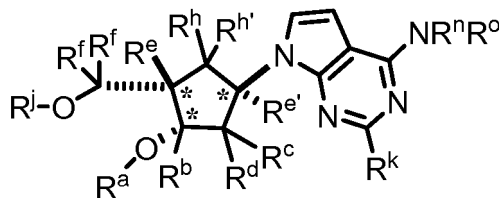
con un ácido para formar el compuesto de fórmula (I), en la que:

cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^g , R^h , $R^{h'}$, R^j , R^k y R^m en la fórmula (IV) es como se define en la fórmula (I);

R^l es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^l)_2$; y

5 y cada R^l es independientemente alifático C_{1-6} , o dos R^l se toman junto con los átomos de oxígeno y carbono intervinientes para formar un resto acetal cíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros.

También se desvela en el presente documento un proceso para formar un compuesto de fórmula (V):



(V)

10

o una de sus sales; en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

15

R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^l y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

20

R^b es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, flúor, cloro, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}^m$ o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^d es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

25

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

$R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

30

R^h es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

$R^{h'}$ es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

35

R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

40

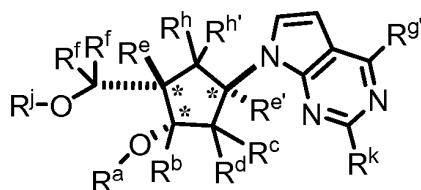
R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico.

R^n es H o alifático C_{1-4} ;

45

R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico;

comprendiendo dicho proceso tratar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

50

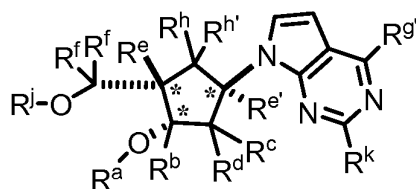
con una amina de fórmula HNR^nR^o , en la que:

cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , $R^{h'}$, R^j , R^k y R^m en la fórmula (Ia) es como se define en la

fórmula (V); y

R^g es un grupo saliente.

5 También se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

o una de sus sales; en la que:

10 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta;

15 R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

R^b es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

20 R^c es hidrógeno, flúor, cloro, -OH, -O-R^m o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R^d es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

25 R^e es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

R^{e'} es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

30 R^g es un grupo saliente;

R^h es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^{h'} es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

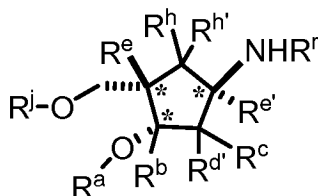
35 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

R^k es hidrógeno o alifático C₁₋₄; y

40 R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico.

También se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (IIa):

45



(IIa)

o una de sus sales; en la que:

50 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta;

R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo

protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

R^b es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^c es hidrógeno, flúor, cloro, -OH, -O-R^m o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R^d es hidrógeno, flúor, bromo, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^e es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

R^{e'} es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

R^h es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^{h'} es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^l es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^l tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos de carbono intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico; y

R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina.

Los compuestos y procesos de esta invención y divulgación incluyen los descritos de un modo general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las descripciones detalladas de procesos y compuestos dadas más adelante. Los términos usados en el presente documento estarán de acuerdo con los siguientes significados definidos, a menos que se indique otra cosa.

Como se usa en el presente documento, el término "E1", "enzima E1" o "enzima activadora E1" se refiere a una cualquiera de una familia de enzimas activadoras dependientes de ATP relacionadas implicadas en la activación o promoción de la conjugación de ubiquitina o tipo ubiquitina (colectivamente "ubl") con moléculas diana. Las enzimas activadoras de E1 actúan a través de una formación intermedia de adenilación/tioéster para transferir la ubl adecuada a la enzima conjugadora de E2 respectiva a través de una reacción de transtiolación. El ubl-E2 activado resultante promueve la conjugación final de la ubl con una proteína diana. Diversas proteínas celulares que desempeñan un papel en la señalización celular, el ciclo celular y el recambio proteico son sustratos para la conjugación de ubl que se regula a través de enzimas activadoras E1 (p. ej., NAE, UAE, SAE). A menos que el contexto indique otra cosa, se entiende que la expresión "enzima E1" se refiere a cualquier proteína enzimática activadora E1, incluyendo, sin limitación, enzima activadora de nedd8 (NAE (APPBP1/Uba3)), enzima activadora de ubiquitina (EAU (Uba1)), enzima activadora de sumo (SAE (Aos1/Uba2)) o enzima activadora de ISG15 (Ube1L), preferentemente NAE humana, SAE o UAE y más preferentemente NAE.

La expresión "inhibidor de enzimas E1" o "inhibidor de enzima E1" se usa para significar un compuesto que tiene una estructura como se define en el presente documento, que es capaz de interactuar con una enzima E1 e inhibir su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática E1 significa reducir la capacidad de una enzima E1 para activar la conjugación de tipo ubiquitina (ubl) con un péptido o proteína sustrato (p. ej., ubiquitinación, neddilación, sumoilación).

El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo C₁₋₁₂, sustituido o sin sustituir, de cadena lineal, ramificado o cíclico, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o sin sustituir, e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. En diversas realizaciones, el grupo alifático tiene de 1 a 12, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4, o de 1 a 3 carbonos.

Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", usados solos o como parte de un resto mayor, se refieren a un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Para los fines de la presente invención, el término "alquilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula sea un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo pueden incluir insaturación en otros átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo y hexilo.

Para los fines de la presente invención, el término "alquenilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forme parte de un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo.

Para los fines de la presente invención, el término "alquinilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forme parte de un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

5 El término "cicloalifático", usado solos o como parte de un resto mayor, se refiere a un sistema de anillo cíclico alifático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a aproximadamente 14 miembros, en el que el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, 10 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico puenteado o condensado que tiene 6-12, 6-10 o 6-8 átomos de carbono en el anillo, en el que cualquier anillo individual en el sistema de anillo bicíclico tiene 3-8 miembros.

15 En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el anillo cicloalifático, tomados junto con los átomos en el anillo intervinientes, forman un anillo condensado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 miembros o no aromático 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos que están condensados a uno o más anillos arilo, heteroarilo o heterocíclico. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalino, 20 decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático. El término "cicloalifático" puede usarse indistintamente con los términos "carbociclo", "carbocíclico", "carbociclo" o "carbocíclico".

Los términos "arilo" y "ar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refieren a un hidrocarburo aromático de C₆ a C₁₄, que comprende de uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo 25 incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el anillo arilo, tomados junto con los átomos en el anillo intervinientes, forman un anillo condensado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 miembros o no aromático 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, el término "arilo", como se usa en el presente documento, incluye grupos en los que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos heteroarilo, 30 cicloalifáticos o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas de anillos condensados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalino, carbazolilo, acridinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, fluorenilo, 35 indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxano y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "arilo" puede usarse indistintamente con las expresiones "grupo arilo", "resto arilo" y "anillo arilo".

Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente. Preferiblemente, el grupo aralquilo es aril C₆₋₁₀alquilo (C₁₋₆), aril C₆₋₁₀alquilo (C₁₋₄) o aril C₆₋₁₀alquilo (C₁₋₃), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, heteroaralquilo o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, 9 o 10 átomos 45 en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizino, 50 purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el heteroarilo, tomados junto con los átomos en el anillo intervinientes, forman un anillo condensado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 miembros o no aromático 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterocíclico, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalino, 4H-quinolizino, carbazolilo, acridinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazino-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente 60 mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con las expresiones "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de tales expresiones incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con heteroarilo, en el que las porciones de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

65 Como se usa en el presente documento, las expresiones "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico" y "anillo

heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico estable, monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico condensado de 7 a 10 miembros o de 6 a 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o +NR (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable, y cualquiera de los átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinucidinilo.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, tomados junto con los átomos en el anillo intervinientes, forman un anillo condensado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 miembros o no aromático 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, las expresiones "heterociclo", "heterocíclico", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico", se usan indistintamente en el presente documento e incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "heterocíclicolalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterocíclico, en el que las porciones de alquilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidas independientemente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace entre los átomos en el anillo. La expresión "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alqueno o alcoxi, según sea el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático en el que el halógeno es flúor. Los ejemplos no limitantes de fluoroalifáticos incluyen $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

La expresión "grupo enlazador" o "enlazador" significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores comprenden típicamente un átomo, tal como oxígeno o azufre, una unidad, tal como $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o una cadena de átomos, tal como una cadena de alqueno. La masa molecular de un enlazador está típicamente en el intervalo de aproximadamente 14 a 200, preferiblemente en el intervalo de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. En algunas realizaciones, el enlazador es una cadena de alqueno C_{1-6} .

El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alqueno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(\text{CH}_2)_n-$, en el que n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alqueno sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos más adelante para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alqueno también puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

Una cadena de alqueno también puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena de alqueno está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad interna de metileno está reemplazada por el grupo funcional. Los ejemplos de "grupos funcionales interruptores" adecuados incluyen $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^*)-$, $-\text{N}(\text{R}^*)-$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)-$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)-$, $-\text{C}(\text{NR}^*)=\text{N}-$, $-\text{C}(\text{OR}^*)=\text{N}-$, $-\text{N}(\text{R}^*)-\text{N}(\text{R}^*)-$ o $-\text{N}(\text{R}^*)\text{S}(\text{O})_2-$. Cada R^+ , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido, o dos R^+ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5-8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S. Cada R^* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de cadenas de alqueno C_{3-6} que se han "interrumpido" por $-\text{O}-$ incluyen $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ y $-(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)-$. Otros ejemplos de cadenas de alqueno que están "interrumpidas" por grupos funcionales incluyen $-\text{CH}_2\text{ZCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{ZCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$ y $-(\text{CH}_2)_4\text{Z}(\text{CH}_2)-$, en los que Z es uno de los grupos funcionales "interruptores"

listados anteriormente.

5 Alguien con una habilidad habitual en la técnica reconocerá que cuando una cadena de alquileo que tiene una interrupción está unida a un grupo funcional, determinadas combinaciones no son lo suficientemente estables para uso farmacéutico. Únicamente los compuestos estables o químicamente factibles están dentro del alcance de la presente invención. Un compuesto estable o químicamente factible es uno en el que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad el tiempo suficiente para que sea útil para una administración terapéutica o profiláctica a un paciente.

15 El término "sustituido", como se usan en el presente documento, significa que un radical de hidrógeno del resto designado está reemplazado por el radical de un sustituyente específico, con la condición de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente factible. La expresión "uno o más sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un número de sustituyentes que es igual a desde uno al número máximo de sustituyentes posibles basado en el número de sitios de enlace disponibles, con la condición de que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "independientemente seleccionado" significa pueden seleccionarse valores iguales o diferentes para múltiples casos de una variable dada en un solo compuesto.

25 Un grupo arilo (incluyendo el resto arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo el resto heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR^{oo}, -S(O)R^{oo}, -SO₂R^{oo}, -SO₃R^{oo}, -SO₂N(R+)₂, -N(R+)₂, -NR+C(O)R*, -NR+C(O)N(R+)₂, -NR⁺CO₂R^{oo}, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R+)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R+)₂, -C(O)N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)-C(O)R*, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R+)C(=NR+)-N(R+)₂, -NR+SO₂R^{oo}, -NR+SO₂N(R+)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂, en los que R^{oo} es un grupo alifático o arilo opcionalmente sustituido, y R+ y R* son como se han definido anteriormente, o dos sustituyentes adyacentes, tomados junto con sus átomos intervinientes, forman un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-3 átomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

35 Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado del grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, sin limitación, aquellos listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R^{oo}, =N-NHSO₂R^{oo} o =N-R*, donde cada R* y R^{oo} es como se ha definido anteriormente.

40 Los sustituyentes adecuados en el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ y -NR*SO₂R*; en los que cada R* es como se ha definido anteriormente.

45 El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para referirse a aproximadamente, en la región de, prácticamente o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo al extender los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una variación del 10 %.

50 Como se usa en el presente documento, el término "comprende" significa "incluye, pero sin limitación".

55 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de la invención.

60 También será evidente para un experto en la materia que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas incluidas dentro del alcance de la invención. A menos que se defina expresamente una configuración estereoquímica, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, a menos que se indique otra cosa, los isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula (VI) en la que R^c es -OH pueden tener configuración R o

S en el átomo de carbono que porta R^c. Ambos isómeros estereoquímicos *R* y *S*, así como mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la invención.

5 Cuando la configuración estereoquímica en un centro asimétrico dado está definida por la estructura, a menos que se indique otra cosa, la configuración representada indica una estereoquímica relativa a otros centros asimétricos en la molécula. Cuando la configuración estereoquímica está definida por el nombre químico, las designaciones (rel), (R*) y (S*) indican estereoquímica relativa, mientras que las designaciones (R), (S), (+), (-) y (abs) indican estereoquímica absoluta.

10 En los compuestos de fórmula (I)-(VI), las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa, a menos que se establezca expresamente que indican estereoquímica absoluta. Preferiblemente, la pureza diastereomérica del compuesto es al menos del 80 %, más preferentemente al menos del 90 %, aún más preferentemente al menos del 95 %, y los más preferentemente al menos del 99 %. Como se usa en el presente documento, la expresión "pureza diastereomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica relativa representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total de todos los diastereómeros presentes.

20 En algunas realizaciones, las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta, así como relativa. Preferiblemente, la pureza enantiomérica del compuesto es al menos del 80 %, más preferentemente al menos del 90 %, aún más preferentemente al menos del 95 %, y los más preferentemente al menos del 99 %. Como se usa en el presente documento, la expresión "pureza enantiomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica absoluta representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto representado y su enantiómero.

25 Los métodos para determinar la pureza diastereomérica y enantiomérica son bien conocidos en la técnica. La pureza diastereomérica puede determinarse por cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y sus diastereómeros. Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, sin limitación, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía de gases (CG) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). De un modo similar, la pureza enantiomérica puede determinarse por cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y su enantiómero. Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, sin limitación, CG o HPLC usando un material de relleno de columna quiral. Los enantiómeros también pueden ser distinguibles por CG o HPLC usando un material de relleno de columna aquiral si primero se derivatiza con un agente de derivatización ópticamente enriquecido, por ejemplo, un ácido de Mosher. De un modo similar, los enantiómeros también pueden ser distinguibles por RMN si primero se derivatizan con un agente de derivatización ópticamente enriquecido.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional hidroxilo de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a las condiciones de reacción a las que se someterá el sustrato protegido; y iii) puede retirarse de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional hidroxilo en condiciones que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato. Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de diol cíclico" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional diol de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a las condiciones de reacción a las que se someterá el sustrato protegido; y iii) puede retirarse de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional diol en condiciones que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato. Los grupos hidroxilo de 1,2- y 1,3-dioles pueden protegerse individualmente con grupos protectores de hidroxilo o pueden protegerse conjuntamente con un grupo protector de diol cíclico.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector lábil a ácidos" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a las condiciones de reacción a las que se someterá el sustrato protegido, y iii) puede retirarse de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional en condiciones ácidas que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato. Los grupos amina e hidroxilo están entre los grupos funcionales que pueden protegerse con un grupo protector lábil a ácidos.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" se refiere a un grupo químico que: i) reacciona con un grupo funcional amina de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a las condiciones de reacción a las que se someterá el sustrato protegido; y iii) puede retirarse de un sustrato protegido para liberar la amina en condiciones que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato.

60 Los grupos protectores de hidroxilo, grupos protectores de diol cíclico, grupos protectores lábiles a ácidos y grupos protectores de amina que son adecuados para su uso en los procesos y compuestos de la presente invención son conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Las propiedades químicas de dichos grupos protectores, métodos para su introducción y su retirada pueden encontrarse, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4^a ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007).

65 Los procesos y compuestos de la presente invención y divulgación se ilustran adicionalmente mediante las

descripciones detalladas y ejemplos ilustrativos que se dan más adelante.

En el presente documento se desvela un proceso para formar un compuesto de fórmula (I) combinando un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III). R¹ puede ser -CH₂CH(OR¹)₂, y cada R¹ puede ser independientemente alifático C₁₋₆, o dos R¹ pueden tomarse junto con los átomos de oxígeno y carbono intervinientes para formar un resto acetal cíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el proceso comprende las etapas:

a) tratar un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (IV); y

b) tratar una mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (IV) con un ácido para formar el compuesto de fórmula (I).

La etapa a) implica una reacción de desplazamiento nucleófilo entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) para formar compuestos de fórmula (IV). Después, los compuestos de fórmula (IV) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) sin aislamiento mediante las condiciones de la etapa b). Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV) pueden aislarse y/o purificarse por métodos conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica y convertirse en compuestos de fórmula (I) en una reacción separada. (Véase J. A. Secrist et al. J. Med. Chem., 1984, 27, 534-536; R. B. Talekar y R. H. Wightman Tetrahedron, 1997, 53, 3831-3842). La etapa b) implica tratamiento con un ácido, lo que conduce a la retirada catalizada por ácido de los grupos acetal junto con ciclación para formar el sistema de anillo 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-ilo.

La etapa a) puede realizarse convenientemente en presencia de una base, tal como una base de metal alcalinotérreo o una base de amina orgánica. Los ejemplos de una base de metal alcalinotérreo incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de calcio, hidróxido de litio, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidrógeno carbonato de litio, hidrogenocarbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidruro de litio, hidruro potásico, hidruro sódico, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido potásico y *terc*-butóxido sódico. Otras bases de metal alcalinotérreo incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio e hidróxido de cesio. Las bases de amina orgánica incluyen, pero sin limitación, trietilaminas, aminas cíclicas, piridinas y piridinas sustituidas. Los ejemplos de estas incluyen, pero sin limitación, trietilamina, trietilendiamina, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, di-*terc*butilpiridina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, tetrametilguanidina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y *N,N'*-diisopropiletilamina. Otras bases de amina orgánica incluyen, pero sin limitación, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, tributilamina y tripropilamina. Preferiblemente, la base usada en la etapa a) se selecciona entre carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, *N,N'*-diisopropiletilamina, piridina y 2,6-lutidina.

El tratamiento de la etapa a) puede realizarse a una temperatura de reacción ambiente o elevada, mediante temperaturas elevadas pueden obtenerse tiempos de reacción más cortos. La selección de una temperatura de reacción y tiempo de retención adecuados dependerán en gran medida de la base y disolvente utilizados. Alguien con una habilidad habitual en la técnica será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y tiempo de retención adecuados en vista de las condiciones de reacción que se estén usando.

La etapa a) puede realizarse a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 20 °C, 45 °C o 60 °C. La etapa a) puede realizarse a temperaturas de reacción no superiores a 120 °C, 105 °C o 90 °C. Cualquiera de los intervalos que abarcan estas temperaturas alta y baja se incluyen dentro del alcance de la divulgación. La etapa a) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 105 °C, o de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C.

El ácido usado en la etapa b) es un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico. Preferiblemente, el ácido en la etapa b) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido tricloroacético, ácido acético y ácido fórmico.

El tratamiento de la etapa b) se realiza preferiblemente a una temperatura de reacción ambiente o elevada, mediante temperaturas elevadas pueden obtenerse tiempos de reacción más cortos. La selección de una temperatura de reacción y tiempo de retención adecuados dependerán en gran medida del ácido y disolvente utilizados. Alguien con una habilidad habitual en la técnica será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y tiempo de retención adecuados en vista de las condiciones de reacción que se estén usando.

La etapa b) puede realizarse a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 20 °C, 40 °C o 50 °C. La

etapa b) puede realizarse a temperaturas de reacción no superiores a aproximadamente 90 °C, 70 °C, 60 °C o 50 °C. Cualquiera de los intervalos que abarcan estas temperaturas alta y baja se incluyen dentro del alcance de la divulgación. La etapa b) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, o la etapa b) se realiza preferiblemente a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 60 °C.

La etapa a) y la etapa b) pueden realizarse independientemente en un disolvente o diluyente que comprenda uno o más de etanol, isopropanol, sec-butanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, anisol, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos. Cada una de la etapa a) y la etapa b) puede realizarse en un disolvente que comprenda etanol acuoso, isopropanol acuoso, sec-butanol acuoso, tetrahidrofurano acuoso, 1,4-dioxano acuoso o mezclas de los mismos. Cada una de la etapa a) y la etapa b) puede realizarse en un disolvente que comprenda etanol, isopropanol, sec-butanol, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o una mezcla de los mismos.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción puede dejarse enfriar a temperatura ambiente, concentrarse y después añadirse a una solución acuosa, después lo cual el producto resultante puede recogerse por filtración y secarse. La mezcla de reacción concentrada puede añadirse a agua, o la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa de cloruro sódico, o la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa básica para neutralizar el ácido introducido en la etapa b). Los ejemplos de una solución acuosa básica incluyen, pero sin limitación, carbonato sódico acuoso, carbonato potásico acuoso y bicarbonato sódico acuoso.

Preferiblemente, el proceso que comprende las etapas a) y b) para formar compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es -CH₂CH(OR¹)₂, se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

(i) la base en la etapa a) es trietilamina;

(ii) el tratamiento de la etapa a) se realiza en isopropanol acuoso;

(iii) el tratamiento de la etapa b) se realiza en isopropanol acuoso;

(iv) el ácido en la etapa b) es ácido clorhídrico;

(v) el tratamiento de la etapa a) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C; y

(vi) el tratamiento de la etapa b) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C.

En caso de que R¹ sea -CH₂CH(OR¹)₂, los compuestos de fórmula (IV) puede aislarse y opcionalmente purificarse por métodos conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica y convertirse en compuestos de fórmula (I) en una reacción separada. Las condiciones pueden ser como se ha descrito anteriormente para la etapa b). Preferiblemente, el proceso para formar el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (IV), e la que R¹ es -CH₂CH(OR¹)₂ se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

(i) el tratamiento se realiza en isopropanol acuoso;

(ii) el ácido es ácido clorhídrico; y

(iii) el tratamiento se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C.

También se desvela en el presente documento, el proceso para formar un compuesto de fórmula (I) puede comprender tratar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en la que R¹ es -CH₂CHO, en presencia de una base. La combinación de compuestos de fórmula (II) y fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (I) sucede en una sola etapa, etapa aa):

aa) tratar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base.

Las bases, disolventes y temperaturas de reacción adecuadas y preferidas para la etapa aa) son como se han descrito anteriormente para la etapa a).

Preferiblemente, el proceso para formar un compuesto de fórmula (I) que comprende tratar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en la que R¹ es -CH₂CHO, en presencia de una base, se caracteriza por al

menos una de las siguientes características:

(i) la base en la etapa aa) es trietilamina;

5 (ii) el tratamiento de la etapa aa) se realiza en isopropanol; y

(iii) el tratamiento de la etapa aa) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C.

10 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción puede dejarse enfriar a temperatura ambiente, concentrarse y después añadirse a una solución acuosa, después lo cual el producto resultante puede recogerse por filtración y secarse. La mezcla de reacción concentrada puede añadirse a agua, o la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa de cloruro sódico, o la mezcla de reacción concentrada puede añadirse a una solución acuosa básica. Los ejemplos de una solución acuosa básica incluyen, pero sin limitación, carbonato sódico
15 acuoso, carbonato potásico acuoso y bicarbonato sódico acuoso.

El proceso descrito anteriormente puede comprender además la etapa
c) tratar el compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula HNR^nR^o para formar un compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo.

20 La etapa c) puede realizarse convenientemente en presencia de un ácido o una base. La base puede ser una base de metal alcalinotérreo o una base de amina orgánica. Los ejemplos de dichas bases se describen anteriormente para la etapa a). Preferiblemente, la base en la etapa c) se selecciona entre carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, *N,N'*-diisopropiletilamina, piridina y 2,6-lutidina. La base puede usarse en cantidades equimolares, en exceso, o, si es apropiado, como disolvente para la reacción.

El tratamiento de la etapa c) puede realizarse en un disolvente o diluyente que comprenda uno o más de etanol, isopropanol, sec-butanol, n-butanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, anisol, *N,N'*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, diglima o mezclas de los mismos. La etapa c) puede realizarse en agua o una mezcla de disolventes orgánicos acuosos que comprendan uno o más de los disolventes listados anteriormente. La etapa c) puede realizarse sin ningún disolvente o diluyente, empleando un exceso de la amina HNR^nR^o . El tratamiento de la etapa c) puede realizarse en un disolvente o diluyente que comprenda uno o
35 más de tolueno, anisol, *N,N'*-dimetilformamida, sec-butanol, diglima, dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidinona.

El tratamiento de la etapa c) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción ambiente o elevadas. El tratamiento de la etapa c) puede realizarse en condiciones de irradiación de microondas. La selección de una temperatura de reacción y tiempo de retención adecuados dependerán en gran medida de la base y disolvente utilizados. Un experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y tiempo de retención adecuados en vista de las condiciones de reacción que se estén usando.

La etapa c) puede realizarse a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 50 °C, 90 °C o 130 °C. La etapa c) puede realizarse a temperaturas de reacción no superiores a aproximadamente 160 °C o 145 °C. Cualquiera de los intervalos que abarquen estas temperaturas de reacción alta y baja se incluyen dentro del alcance de la divulgación. La etapa c) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 145 °C, o de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 145 °C.

50 El tratamiento de la etapa c) puede realizarse opcionalmente a una presión de reacción elevada. Un experto en la materia será capaz de seleccionar una presión de reacción adecuada a la vista de las condiciones de reacción que se estén usando. La etapa c) puede realizarse a presiones de reacción de al menos aproximadamente 0,34 MPa o 0,48 MPa (50 psi o 70 psi). La etapa c) puede realizarse a presiones de reacción no superiores a aproximadamente 0,83 MPa o 0,76 MPa (120 psi o 110 psi). Cualquiera de los intervalos que abarquen estas presiones de reacción alta y baja se incluyen dentro del alcance de la divulgación. Si se emplea una presión elevada en la etapa c), esta se realiza preferiblemente a presiones de reacción en el intervalo de aproximadamente 0,34 MPa (50 psi) a aproximadamente 0,83 MPa (120 psi), o de aproximadamente 0,48 MPa (70 psi) a aproximadamente 0,76 MPa (110 psi). Si se emplea una presión elevada en la etapa c), esta está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,48 MPa (70 psi) a aproximadamente 0,69 MPa (100 psi).

60 Tras la finalización de la etapa c), la mezcla de reacción puede enfriarse a temperatura y presión ambiente y extraerse con un disolvente, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, metiletilcetona, metil isobutil cetona, tolueno o *terc*-butil metil éter. Tras la finalización de la etapa c), la mezcla de reacción puede enfriarse a temperatura y presión ambiente, concentrarse y añadirse directamente a agua o un disolvente, tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, acetona, acetato de isopropilo, metiletilcetona, metil isobutil cetona, tolueno, *terc*-butil metil éter, éter dietílico o acetonitrilo para efectuar la precipitación del producto. Después, el producto puede recogerse por filtración
65

y secarse.

Preferiblemente, el proceso para formar un compuesto de fórmula (V) a partir de un compuesto de fórmula (I) que comprende la etapa c) se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

- 5 (i) dicha base de la etapa c) es *N,N'*-diisopropiletilamina;
 (ii) el tratamiento de la etapa c) se realiza en *sec*-butanol;
 (iii) el tratamiento de la etapa c) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 145 °C; y
 10 (iv) el tratamiento de la etapa c) se realiza a una presión de reacción en el intervalo de aproximadamente 0,48 MPa (70 psi) a aproximadamente 0,69 MPa (100 psi).

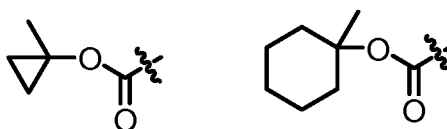
La invención se refiere a un proceso para la formación de un compuesto de fórmula (VI), que comprende formar un compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente, tratando un compuesto de fórmula (Ia) como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula HNR^uR^o , y sulfamoiando un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI), en el que la etapa de sulfamoiación d) comprende las etapas:

- I-D) tratar el compuesto de fórmula (V) con un reactivo de sulfamoiación $\text{R}^u\text{N-S(O)}_2\text{X}^+$; y
 20 II-D) tratar opcionalmente la mezcla de reacción formada en la etapa d) I-D) con un ácido;

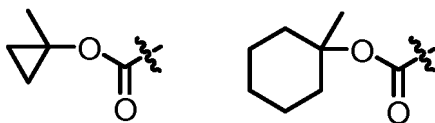
en el que R^u es $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$ o $-\text{C(O)N(Ph)}_2$; y
 X es una amina terciaria o un heteroarilo que contiene nitrógeno.

- 25 En determinadas realizaciones particulares, R^u es $-\text{C(O)N(Ph)}_2$. En otras realizaciones particulares, R^u es $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$, en los que cada R^v se selecciona independientemente entre alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y R^w es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones particulares, R^u es $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$, en el que cada R^v se selecciona independientemente entre hidrógeno o alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, y R^w es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones particulares más, R^u es $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$, en el que un R^v es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido.

- 35 En algunas realizaciones, R^w es metilo o fenilo. En algunas realizaciones, cada R^v es independientemente metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo o fenilo. En algunas otras realizaciones, cada R^v es independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En algunas otras realizaciones, un R^v tomado junto con R^w es ciclopropilo o ciclohexilo. En realizaciones preferidas, R^u es $-\text{C(O)OCMe}_3$, $-\text{C(O)OC(Me)}_2\text{Ph}$, $-\text{C(O)OC(Et)}_2\text{Ph}$ o $-\text{C(O)OC(octil)}_2\text{Ph}$. En otras realizaciones preferidas, R^u es $-\text{C(O)OCH}_2\text{Ph}$ o $-\text{C(O)OCH(Me)Ph}$. En otras realizaciones preferidas más, R^u es $\text{C(O)OC(Me)}_2\text{Et}$,



- 40 En determinadas realizaciones preferidas, R^u se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{C(O)OCMe}_3$, $-\text{C(O)OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{C(O)OCH(Me)Ph}$, $\text{C(O)OC(Me)}_2\text{Et}$,



- 45 En los compuestos de fórmula $\text{R}^u\text{N-S(O)}_2\text{X}^+$, X es una amina terciaria o un heteroarilo que contiene nitrógeno. En algunas realizaciones, X es una amina terciaria. Los ejemplos de aminas terciarias adecuadas incluyen, pero sin limitación, trimetilamina, trietilamina, trietilendiamina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-

diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, esparteína y *N,N'*-diisopropiletilamina. Otros ejemplos de aminas terciarias adecuadas incluyen, pero sin limitación, tributilamina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, *N,N'*-dimetilpiperazina, *N*-etilmorfolina y tripropilamina.

5 En algunas otras realizaciones, X es un heteroarilo que contiene nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilo que contiene nitrógeno adecuado incluyen, pero sin limitación, piridina sin sustituir o sustituida, imidazol sin sustituir o sustituido y pirrol sin sustituir o sustituido.

10 En algunas otras realizaciones, X es una piridina o una piridina sustituida. Los ejemplos de piridinas o piridinas sustituidas incluyen, pero sin limitación, piridina, colidina, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di-*terc*-butilpiridina y 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina.

15 En realizaciones preferidas, X se selecciona entre el grupo que consiste en trietilamina, trietilendiamina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, *N,N'*-dimetilpiperazina, *N*-etilmorfolina y piridina. En determinadas realizaciones preferidas, X es trietilendiamina.

20 En algunos compuestos de fórmula (Ia), R^g es halo, $-O-R^s$, $-S-R^t$, $-S(O)R^t$ o $-S(O)_2R^t$; en los que R^s es alifático C_{1-4} , alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonilo opcionalmente sustituido y R^t es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

25 Los compuestos de fórmula (Ia) en la que R^g es $-O-R^s$, $-S-R^t$, $-S(O)R^t$ o $-S(O)_2R^t$ pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) por métodos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, R^g en un compuesto de fórmula (I) puede desplazarse con un alcóxido o un tiol para generar compuestos de fórmula (Ia) donde R^g es $-O-R^s$, $-S-R^t$, en los que R^s es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido o R^t es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. Los compuestos en los que R^g es $-S-R^t$ pueden oxidarse adicionalmente para generar compuestos en los que R^g es $-S(O)R^t$ o $-S(O)_2R^t$.

30 Para generar compuestos de fórmula (Ia), en la que R^g es $-O-R^s$ cuando R^s es alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo o arilsulfonilo opcionalmente sustituido, R^g en el compuesto de fórmula (I) debe convertirse en primer lugar en un grupo hidroxilo, seguido de tratamiento con el cloruro de sulfonilo o anhídrido adecuado. La conversión de R^g en el grupo hidroxilo puede conseguirse directamente por tratamiento en condiciones básicas, tales como NaOH, o como alternativa a partir de un compuesto de fórmula (Ia) en el que R^g es $-OCH_3$, que puede hidrolizarse al alcohol correspondiente por tratamiento con NaOH acuoso o cloruro de trimetilsililo/yoduro sódico.

35 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o puede realizarse convenientemente en presencia de una base tal como una base de metal alcalinotérreo o una base de amina orgánica. Anteriormente se han descrito ejemplos de bases adecuadas para la etapa c). La base puede usarse en una cantidad equimolar, en exceso, o, si es apropiado, como disolvente para la reacción.

40 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o puede realizarse convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado. Anteriormente se han descrito ejemplos de disolventes adecuados para la etapa c). En algunas realizaciones, el desplazamiento de R^g puede realizarse sin ningún disolvente o diluyente empleando un exceso de la amina HNR^nR^o .

45 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción ambiente o elevadas. Las temperaturas e intervalos de temperatura adecuados son como se han descrito anteriormente para la etapa c).

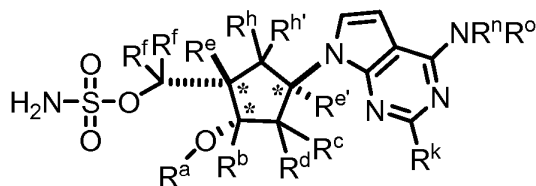
50 El desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o puede realizarse opcionalmente a una presión de reacción elevada. Las presiones e intervalos de presiones adecuados son como se han descrito anteriormente para la etapa c).

55 En algunas realizaciones, el desplazamiento de R^g en compuestos de fórmula (Ia) con HNR^nR^o también puede realizarse en presencia de un sistema catalizador de paladio/ligando. Los sistemas de catalizadores de metal adecuados son aquellos como los descritos en Prim D. et al. Tetrahedron, 2002, 58, 20412 y Gunda P. et al. Angew. Chem. Intl. Ed., 2004, 43, 6372. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, *terc*-butóxido sódico, carbonato de cesio y K_3PO_4 . Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tolueno, 1,4-dioxano, *terc*-butanol y mezclas de los mismos.

60 En algunas realizaciones, se emplea un sistema de catalizador de paladio/ligando, R^g es cloruro, bromuro, yoduro, triflato u $-O-R^s$, donde R^s es arilsulfonilo opcionalmente sustituido. En ciertas de dichas realizaciones, R^g es cloruro, bromuro o triflato.

En algunas realizaciones, el proceso de la invención comprende la etapa:

65 d) sulfamoiar un compuesto de fórmula (V), en la que R^j es hidrógeno, para formar un compuesto de fórmula (VI), o una sal del mismo;



(VI)

en la que:

- 5 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa; y cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e , R^f , R^h , R^h , R^k , R^m , R^n y R^o en la fórmula (VI) es como se define en la fórmula (V);

en el que la etapa de sulfamoiación comprende:

- 10 I-D) tratar el compuesto de fórmula (V) con un reactivo de sulfamoiación $R^uN-S(O)_2X^+$; y

II-D) tratar opcionalmente la mezcla de reacción formada en la etapa d) I-D) con un ácido.

- 15 Los compuestos de fórmula (VI), que son inhibidores eficaces de enzimas activadoras de E1, particularmente NAE, se desvelan en Langston S. et al. solicitud de patente de Estados Unidos n. de serie 11/700.614.

Si R^l en un compuesto de fórmula (V) es distinto de hidrógeno, es decir, si R^l es un grupo protector de hidroxilo, este debe retirarse antes de la conversión en un compuesto de fórmula (VI). La etapa de desprotección puede realizarse por métodos conocidos para alguien con una habilidad habitual en la técnica.

20

En algunas realizaciones, la etapa de sulfamoiación d) comprende las etapas:

I-C) tratar el compuesto de fórmula (V) con un reactivo de sulfamoiación $R^uN-S(O)_2X^+$ y un ácido; y

- 25 II-C) tratar opcionalmente la mezcla de reacción formada en I-C) con un ácido; en el R^u y X tienen los valores y valores preferidos que se han descrito anteriormente.

Las etapas d) I-C) y II-C) pueden realizarse convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados, incluyen, pero sin limitación, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tolueno, anisol, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

30

El ácido usado en la etapa d) I-C) puede ser un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido trifluorometanosulfónico.

35

En algunas realizaciones, en la etapa d) I-C), el tratamiento se realiza a una velocidad tal para mantener la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, en la etapa d) I-C), el tratamiento se realiza a temperatura ambiente. En algunas otras realizaciones, en la etapa d) I-C), la mezcla de reacción se trata con porciones adicionales del reactivo de sulfamoiación y ácido hasta que se completa la reacción. En algunas de dichas realizaciones, el tratamiento con porciones adicionales se realiza a temperatura ambiente. En otras realizaciones más, el tratamiento de la etapa d) I-D) sucede cuando el compuesto de fórmula (V) se añade al compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ en un disolvente o diluyente adecuado.

45

En algunas realizaciones, el tratamiento de la etapa d) I-D) sucede cuando el compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ se mezclan entre sí, y después se añade un disolvente o diluyente adecuado. En algunas otras realizaciones, el tratamiento de la etapa d) I-D) sucede cuando el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ se añade al compuesto de fórmula (V) en un disolvente o diluyente adecuado. En algunas otras realizaciones más, el tratamiento de la etapa d) I-D) sucede cuando el compuesto de fórmula (V) se añade al compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ en un disolvente o diluyente adecuado.

50

Las etapas d) I-D) y II-D) pueden realizarse convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado, que pueden ser iguales o diferentes para cada una de las etapas d) I-D) y II-D). Los ejemplos de disolventes adecuados, incluyen, pero sin limitación, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tolueno, anisol, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, las etapas d) I-D) y II-D) se realizan en un disolvente que comprende acetonitrilo, N,N'-

60

dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

5 El tratamiento de la etapa d) I-D) se realiza preferiblemente a una temperatura de reacción ambiente o elevada. Un experto en la materia será capaz de seleccionar una temperatura de reacción y tiempo de retención adecuados en vista de las condiciones de reacción que se estén usando.

10 En algunas realizaciones, la etapa d) I-D) puede realizarse a temperaturas de reacción de al menos aproximadamente 0 °C, 25 °C o 40 °C. En algunas realizaciones, la etapa d) I-D) puede realizarse a temperaturas de reacción no superiores a 55 °C, 65 °C o 95 °C. Cualquier intervalo que abarque estas temperaturas de reacción alta y baja se incluye dentro del alcance de la invención. La etapa d) I-D) se realiza preferiblemente a temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 95 °C, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C, o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 55 °C.

15 Preferiblemente, el proceso para formar un compuesto de fórmula (VI) a partir de un compuesto de fórmula (V) que comprende las etapas d) I-D) y II-D) se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

(i) el tratamiento de la etapa d) I-D) se realiza en acetonitrilo; y

20 (ii) el tratamiento de d) I-D) se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 55 °C.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ se forma *in situ* antes de la etapa de tratamiento d) I-C) o la etapa d) I-D).

25 En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ se aísla antes de su uso en la etapa d) I-C) o la etapa d) I-D). En algunas de dichas realizaciones, la formación del compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$, en la que R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, comprende las siguientes etapas:

30 I-E) tratar $(R^w)(R^v)_2C-OH$ con isocianato de clorosulfonilo;

II-E) tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-E) con X; y

III-E) aislar el reactivo de sulfamoiación $R^uNS(O)_2-X^+$;

35 en el que R^v , R^w y X tienen los valores y valores preferidos que se han descrito anteriormente.

40 Las etapas I-E), II-E) y III-E) pueden realizarse convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados, incluyen, pero sin limitación, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tolueno, anisol, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

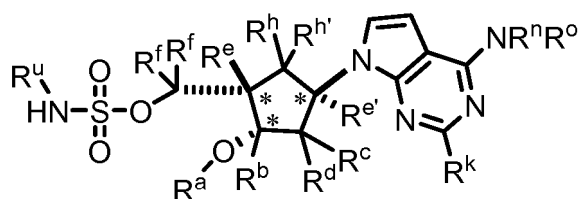
45 En algunas realizaciones, en la etapa I-E), isocianato de clorosulfonilo se añade a una solución enfriada de $(R^w)(R^v)_2C-OH$ en un disolvente adecuado, a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, en la etapa I-E), $(R^w)(R^v)_2C-OH$ se añade a una solución enfriada del isocianato de clorosulfonilo en un disolvente adecuado a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C. En algunas realizaciones, en la etapa II-E), X se añade a la mezcla de reacción formada en la etapa I-E), a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C. En algunas realizaciones, el reactivo de sulfamoiación se aísla concentrando la mezcla de reacción. En algunas 50 otras realizaciones, el reactivo de sulfamoiación se aísla concentrando la mezcla de reacción de la etapa III-E), y después agitando el residuo en un disolvente diferente para que se forme un precipitado sólido que pueda recogerse por filtración y secarse. En algunas realizaciones, el reactivo de sulfamoiación se aísla directamente en la etapa III-E), por filtración de la mezcla de reacción de la etapa II-E).

55 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$, se aísla en forma de un complejo que comprende además la sal clorhidrato de X. En algunas realizaciones, la proporción del compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ con respecto a la sal clorhidrato de X en el complejo es inferior a uno. En algunas otras realizaciones, la proporción del compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ con respecto a la sal clorhidrato de X en el complejo es aproximadamente uno. En algunas otras realizaciones, la proporción del compuesto de fórmula $R^uN-S(O)_2X^+$ con respecto a la sal clorhidrato de X en el complejo es superior a uno. 60

65 En algunas realizaciones, cuando R^u es un grupo protector lábil a ácidos, la mezcla de reacción se trata con un ácido en d) II-C) o la etapa d) II-D). Son todos adecuados para su uso en la reacción, ácidos minerales, ácidos de Lewis y ácidos orgánicos. Los ejemplos de ácidos minerales incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos de Lewis adecuados incluyen, pero sin limitación, $SnCl_4$, $(CH_3)_3SiI$, $Mg(ClO_4)_2$, BF_3 , $ZnBr_2$, $Sn(OTf)_2$ y $Ti(OiPr)_4$. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen,

pero sin limitación, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido trifluorometanosulfónico.

- 5 En algunas otras realizaciones, cuando R^u es un grupo protector lábil ácidos, un compuesto caracterizado por la fórmula (VIa), en la que cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e' , R^f , R^h , R^h' , R^k , R^m , R^n y R^o en la fórmula (VIa) es como se ha definido anteriormente en la fórmula (VI), puede aislarse directamente y opcionalmente purificarse, siguiendo la etapa d) I-C) o la etapa d) I-D), por métodos conocidos para el experto en la materia. Después, el compuesto de fórmula (VIa) puede tratarse en una reacción separada con un ácido para retirar el grupo protector R^u usando las mismas condiciones de reacción que se describen en el presente documento para la d) II-C) o la etapa d) II-D), para proporcionar el compuesto de fórmula (VI). Se reconocerá por el experto en la materia, que cuando R^u en los compuestos de fórmula (VIa) es un grupo protector lábil a ácidos, puede haber condiciones de desprotección alternativas que retirarán el grupo R^u para generar compuestos de fórmula (VI).



(VIa)

- 15 En algunas realizaciones, en las que R^u es un grupo protector lábil a ácidos, tras la retirada del grupo protector lábil a ácidos por tratamiento con ácido, la mezcla de reacción se neutraliza durante el tratamiento y el compuesto de fórmula (VI) se aísla en forma de una base libre. En dichas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) puede aislarse en forma de un sólido tras el tratamiento por concentración del disolvente o diluyente, y el tratamiento con cloruro de metileno, trifluorotolueno o mezclas de los mismos. El sólido resultante puede aislarse por filtración. En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) puede aislarse en forma de una sal.

- 20 En algunas otras realizaciones, cuando R^u es un grupo protector de amina, un compuesto caracterizado por la fórmula (VIa) en la que cada una de las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e' , R^f , R^h , R^h' , R^k , R^m , R^n y R^o en la fórmula (VIa) es como se ha definido anteriormente en la fórmula (VI), puede aislarse directamente y opcionalmente purificarse, siguiendo la etapa d) I-C) o la etapa d) I-D), por métodos conocidos para el experto en la materia. Después, el compuesto de fórmula (VIa) puede convertirse en el compuesto de fórmula (VI) mediante retirada del grupo protector de amina R^u , por métodos conocidos para el experto en la materia.

- 30 Con respecto a los compuestos y los procesos descritos en el presente documento, son aplicables los siguientes valores preferidos.

- 35 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) y (VI), cada uno de R^b , R^h y R^h' es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada uno de R^b , R^h y R^h' es independientemente hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo. En realizaciones preferidas, cada uno de R^b , R^h y R^h' es hidrógeno.

En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IV), (V) y (VI), R^d es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo. En realizaciones preferidas, R^d es hidrógeno.

- 40 En la fórmula (IIa), R^d es hidrógeno, flúor, bromo, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo. En otras realizaciones, R^d es hidrógeno o bromo. En algunas realizaciones preferidas, R^d es hidrógeno. En algunas otras realizaciones preferidas, R^d es bromo.

- 45 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IV), (V) y (VI), cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo. En realizaciones preferidas, cada R^f es hidrógeno.

- 50 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V), (VI), cada uno de R^e y R^e' es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, cada uno de R^e y R^e' es independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En realizaciones preferidas, cada uno de R^e y R^e' es hidrógeno.

En las fórmulas (I), (Ia), (III), (IV), (V) y (VI), R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^k es hidrógeno, metilo o etilo. En realizaciones preferidas, R^k es hidrógeno.

- 55 En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) y (VI), R^c es hidrógeno, flúor, cloro, -OH, -O- R^m o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^c es hidrógeno, -OH, fluoro o metilo. En realizaciones preferidas, R^c es hidrógeno, -OH u -O- R^m . En realizaciones más preferidas, R^c es hidrógeno u -OH. En otras realizaciones más preferidas, R^c es hidrógeno.

- En las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) y (VI), R^a y R^j son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y R^m es un grupo protector de hidroxilo. R^a puede tomarse junto con R^j y los átomos intervinientes para formar un grupo protector de diol cíclico, o R^a puede tomarse junto con R^m y los átomos intervinientes para formar un grupo protector de diol cíclico, o R^j puede tomarse junto con R^m para formar un grupo protector de diol cíclico. A continuación se dan valores preferidos para grupos protectores de hidroxilo y grupos protectores de diol cíclico.
- En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones R^j es hidrógeno. En determinadas realizaciones particulares, R^a y R^j son ambos hidrógeno.
- En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$, donde R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.
- En algunas realizaciones, el grupo protector de sililo se selecciona entre trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) y *tert*-butildifenilsililo (TBDPS). En algunas realizaciones, el grupo protector alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido se selecciona entre metoximetilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares. En algunas realizaciones, el grupo protector de $-C(O)-R^{aa}$ se selecciona entre acetilo, formilo, pivaloilo, benzilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo protector de $-C(O)-O-R^{aa}$ se selecciona entre benciloxicarbonilo (Cbz), metoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (t-Boc), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y similares.
- En algunas realizaciones, el grupo protector de diol cíclico es un grupo protector de 1,2-diol cíclico. En algunas realizaciones, el grupo protector de diol cíclico es un grupo protector de 1,3-diol cíclico. En algunas realizaciones diferentes, el grupo protector diol cíclico es $-C(R^{aa})(R^{bb})-$, donde R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y R^{bb} es hidrógeno o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones preferidas, R^{aa} es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones preferidas, R^{bb} es metilo, fenilo o 4-metoxifenilo.
- En las fórmulas (I), (III) y (IV), R^g es cloro, flúor, yodo o bromo. En algunas realizaciones preferidas, R^g es cloro o flúor. En determinadas realizaciones preferidas, R^g es cloro.
- En la fórmula (Ia), R^g es halógeno, $-O-R^s$, $-S-R^t$, $-S(O)R^t$ o $-S(O)_2R^t$; en los que R^s es alifático C_{1-4} , alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonilo opcionalmente sustituido, y R^t es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^g es cloro, flúor, yodo, metoxi, etoxi, fenoxi sustituido o sin sustituir, mesilato ($-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), tosilato ($-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), triflato ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$), metilsulfonilo y bencilsulfonilo. En realizaciones preferidas, R^g es cloro, flúor, bromo, mesilato, tosilato o triflato.
- En las fórmulas (III) y (IV), R^l es $-\text{CH}_2\text{-CHO}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^l)_2$, en el que cada R^l es independientemente alifático C_{1-6} , o dos R^l se toman junto con los átomos de oxígeno y carbono intervinientes para formar un resto acetal cíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, dos R^l se toman junto con los átomos de oxígeno y carbono intervinientes para formar un resto acetal cíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros. En algunas de dichas realizaciones, dos R^l , tomados junto con los átomos de oxígeno y los átomos de carbono intervinientes, forman un resto 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones, cada R^l es independientemente alifático C_{1-3} . En determinadas realizaciones particulares, cada R^l es metilo o etilo.
- En las aminas de fórmula HNR^nR^o y en los compuestos de fórmulas (V) y (VI), R^n es hidrógeno o alifático C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^n es hidrógeno, metilo o etilo. En realizaciones preferidas, R^n es hidrógeno.
- En las aminas de fórmula HNR^nR^o y en las fórmulas (V) y (VI), R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico. En algunas realizaciones, R^o es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^o es un anillo cicloalifático o heterocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^o es un anillo arilo o heteroarilo. En ciertas realizaciones, R^o es un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico. En algunas otras realizaciones determinadas, R^o es un sistema de anillo mono- o bicíclico.
- En algunas de dichas realizaciones, el anillo representado por R^o se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahydronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, bicicloheptanilo y biciclooctanilo. En ciertas realizaciones, el anillo representado por R^o es un indanilo opcionalmente sustituido, tetrahydronaftilo o cromanilo.

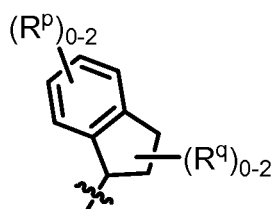
En dichas realizaciones, el anillo o sistema de anillos representado por R^o puede estar opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos de sus anillos componentes y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En particular, cada carbono del anillo insaturado sustituible está sin sustituir o sustituido con 0-2 R^p y cada carbono del anillo saturado sustituible está sin sustituir o sustituido con 0-2 R^q. Las variables R^p y R^q tienen los valores descritos más adelante.

Cada R^p se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}) o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}).

Cada R^q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}) o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), con la condición de que cuando dos R^q están unidos al mismo átomo de carbono, uno debe seleccionarse entre el grupo que consiste en flúor, -CO₂R^{5x}, -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), y alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); o dos R^q en el mismo átomo de carbono, forman juntos =O o =C(R^{5x})₂.

R^{4x} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o ar C₆₋₁₀alquilo (C₁₋₄), la porción arilo del mismo puede estar opcionalmente sustituida, y R^{4y} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, ar C₆₋₁₀alquilo (C₁₋₄), la porción arilo del mismo puede estar opcionalmente sustituida, un arilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, anillo heteroarilo o heterociclilo; o R^{4x} y R^{4y}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. Cada R^{5x} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o ar C₆₋₁₀alquilo (C₁₋₄).

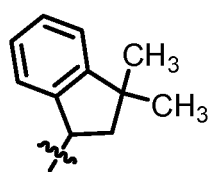
En algunas realizaciones, en las aminas de fórmula HNR^oR^o, y en las fórmulas (V), (VI), (VIa) y (VIb), el anillo o sistema de anillos representado por R^o se representa mediante la fórmula (VII):



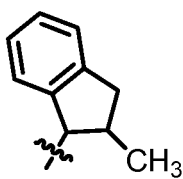
(VII)

en la que, las variables R^p y R^q tienen los valores descritos anteriormente.

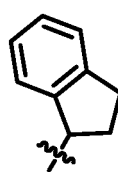
En algunas realizaciones diferentes, en las aminas de fórmula HNR^oR^o y en las fórmulas (V), (Va), (VI), (VIa), (VIb), (VIc) y (VI d), el anillo o sistema de anillos representado por R^o se selecciona entre el grupo que consiste en:



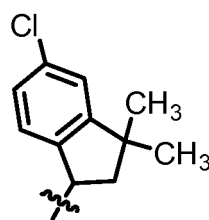
(VII-i)



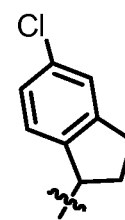
(VII-ii)



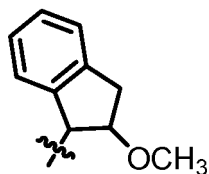
(VII-iii)



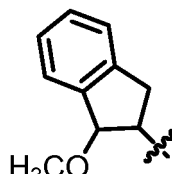
(VII-iv)



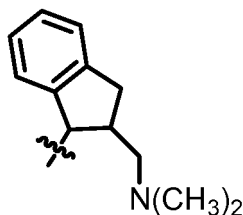
(VII-v)



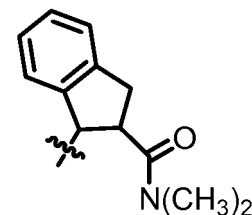
(VII-vi)



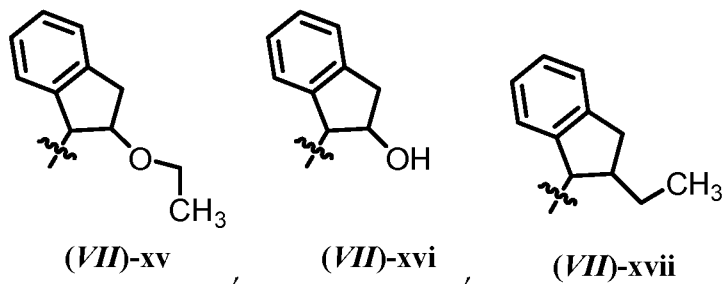
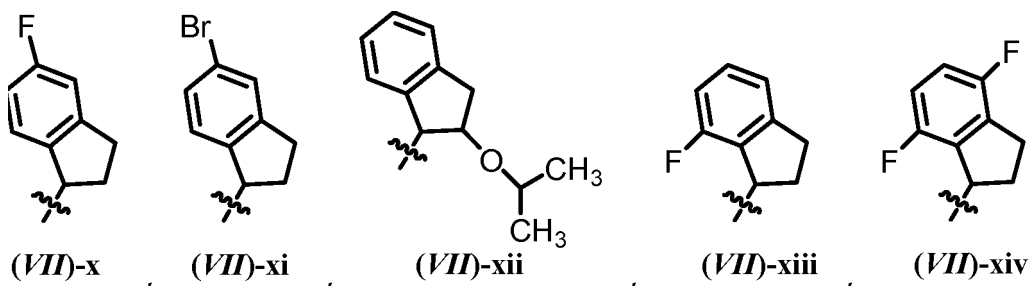
(VII-vii)



(VII-viii)

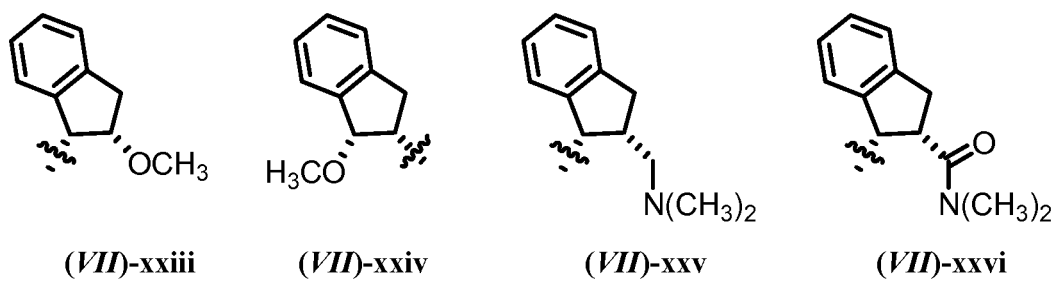
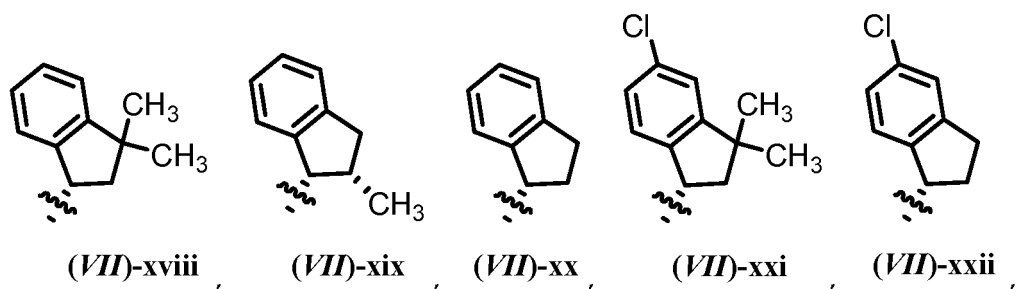


(VII-ix)

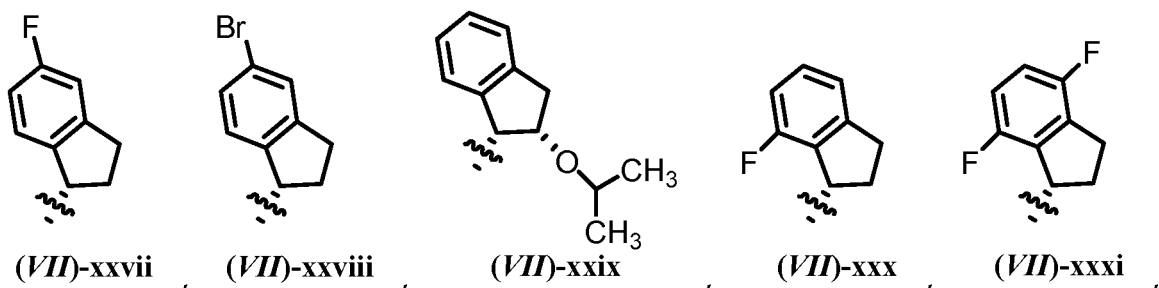


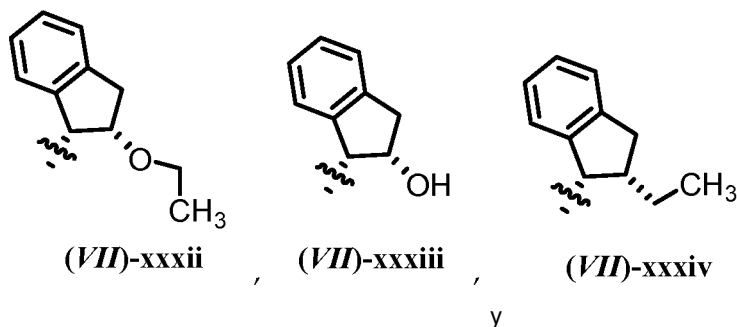
y

- 5 En determinadas realizaciones particulares, en las aminas de fórmula HNR^nR^o y en las fórmulas (V), (Va), (VI), (VIa), (VIb), (VIc) y (VI d), el anillo o sistema de anillos representado por R^o se selecciona entre el grupo que consiste en:



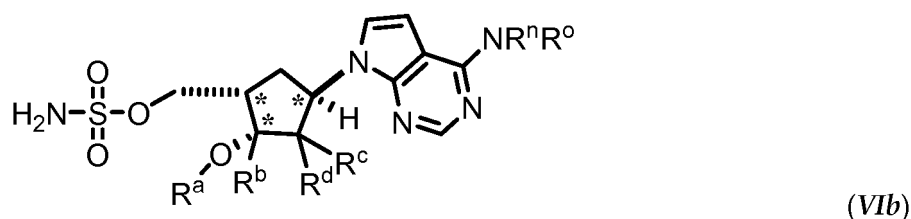
10





En una realización particular, la invención se refiere a un proceso para la formación de un subgénero de los compuestos de fórmula (VI), caracterizado por la fórmula (VIb):

5



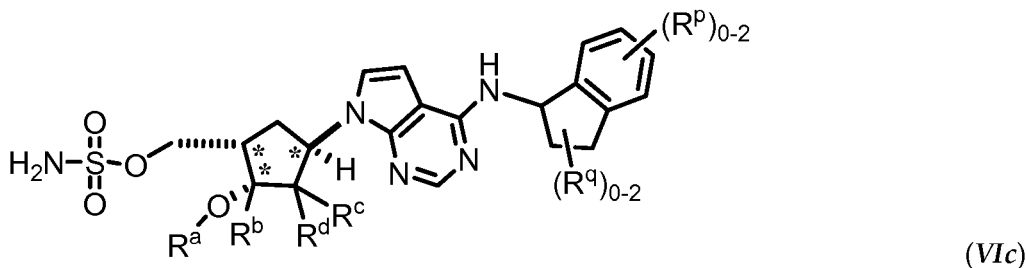
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que:

10 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^n y R^0 tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (I)-(VII); y

15 el proceso comprende las etapas a)-d) como se ha descrito anteriormente para la formación de compuestos de fórmula (VI). Las condiciones preferidas para cada una de las etapas a)-d) son como se han descrito anteriormente para la formación de compuestos de fórmulas (I)-(VI).

20 En otra realización particular, la invención se refiere a un proceso para la formación de un subgénero de los compuestos de fórmula (VI), caracterizado por la fórmula (VIc):



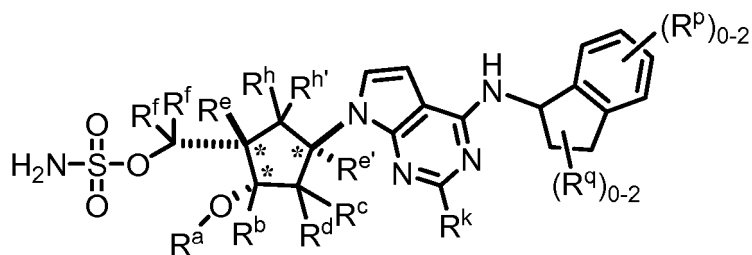
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que:

25 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;

las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^p y R^q tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (I)-(VII); y

30 el proceso comprende las etapas a)-d) como se ha descrito anteriormente para la formación de compuestos de fórmula (VI). Las condiciones preferidas para cada una de las etapas a)-d) son como se han descrito anteriormente para la formación de compuestos de fórmulas (I)-(VI).

35 En otra realización particular, la invención se refiere a un proceso para la formación de un subgénero de los compuestos de fórmula (VI), caracterizado por la fórmula (VI d):



(VI d)

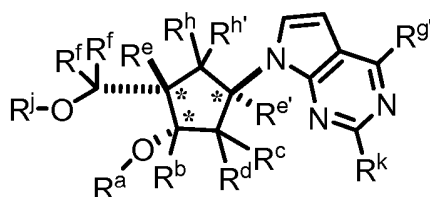
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que:

- 5 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;
- las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e' , R^f , R^h , R^h' , R^k , R^p y R^q tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (I)-(VII); y
- 10 el proceso comprende las etapas a)-d) como se ha descrito anteriormente para la formación de compuestos de fórmula (VI). Las condiciones preferidas para cada una de las etapas a)-d) son como se han descrito anteriormente para la formación de compuestos de fórmulas (I)-(VI).

También se desvelan en el presente documento compuestos que son intermedios útiles en los procesos descritos anteriormente, tales como compuestos de fórmula (Ia) y fórmula (IIa).

15

En el presente documento se desvelan compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

20

o una de sus sales;

en la que las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta;

25

R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

30

R^b es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, flúor, cloro, -OH, -O- R^m o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

35

R^d es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

R^e' es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

40

cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^g' es un grupo saliente;

45

R^h es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^h' es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

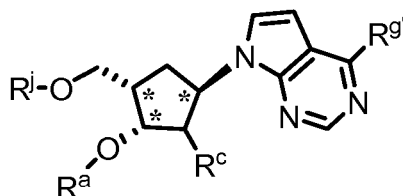
50

R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

R^k es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; y

R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico.

5 El compuesto de fórmula (Ia) puede caracterizarse mediante la fórmula (Iaa):



(Iaa)

10 en la que las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta;

R^g' es cloro, bromo, flúor, yodo, $-O-R^s$, $-S-R^t$, $-S(O)R^t$ o $-S(O)_2R^t$;

15 en los que R^s es alifático C_{1-4} , alquilsulfonilo, fluoroalquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonilo opcionalmente sustituido; y

R^t es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

20 El compuesto de fórmula (Ia) puede caracterizarse por la fórmula (Iaa) en la que R^c es hidrógeno, $-OH$ u $-O-R^m$; R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$, o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

25 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

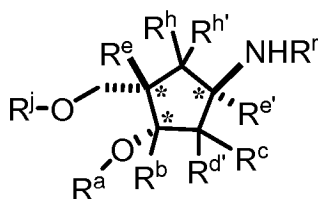
R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

30 R^{aa} es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; y R^{bb} es hidrógeno o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

El compuesto de fórmula (Ia) puede caracterizarse por la fórmula (Iaa) y los valores y valores preferidos para R^a , R^j , R^m , R^c y R^g' son como se han descrito anteriormente.

35

En el presente documento se desvelan compuestos de fórmula (IIa):



(IIa)

40 o una de sus sales; en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta;

45 R^a es hidrógeno o un grupo protector; o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

50 R^b es hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, flúor, cloro, $-OH$, $-O-R^m$ o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^d es hidrógeno, flúor, bromo, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

R^{e'} es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

5

R^h es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^{h'} es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

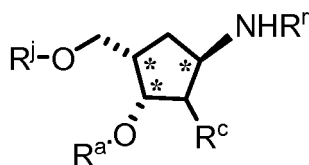
10 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico;

R^m es un grupo protector de hidroxilo; o R^m tomado junto con R^a y los átomos de carbono intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico; y

15

R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina.

El compuesto de fórmula (IIa) puede caracterizarse por la fórmula (IIaa):



(IIaa)

20

en la que, las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta; y R^c es hidrógeno, -OH u -O-R^m;

25

R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}, o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

30

R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

35

R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

R^{aa} es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

40

R^{bb} es hidrógeno o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido; y

R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina.

El compuesto de fórmula (IIa) puede caracterizarse por la fórmula (IIbb):

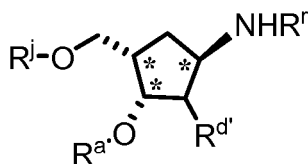
45

en la que las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta; y

R^d es bromo;

50

R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido,



(IIbb)

-C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}, o R^a tomado junto con R^j y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

5 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

10 R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;

15 R^{aa} es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

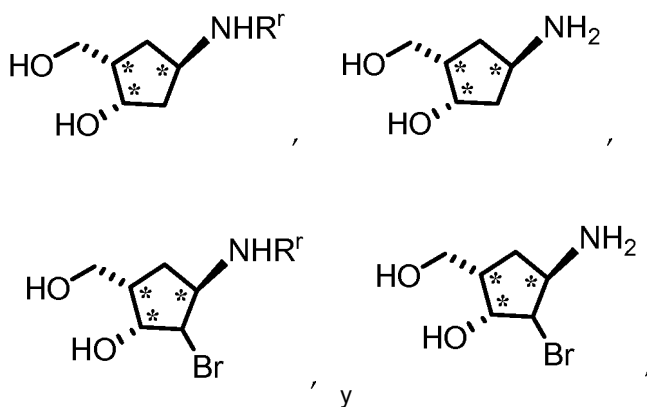
R^{bb} es hidrógeno o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido; y

R^r es hidrógeno o un grupo protector de amina.

20 El compuesto de fórmula (IIa) puede caracterizarse por las fórmulas (IIaa) y (IIbb) y los valores y valores preferidos para R^a, R^j, R^m, R^c y R^d pueden ser como se ha descrito anteriormente.

25 En las fórmulas (IIa), (IIaa) y (IIbb), R^r puede ser hidrógeno o un grupo protector de amina. R^r puede ser hidrógeno. R^r puede ser un grupo protector de amina seleccionado entre -C(O)R^{cc}, -C(O)-OR^{cc}, -CH₂R^{cc} y -C(R^{cc})₃, en los que R^{cc} es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. R^r puede ser hidrógeno, bencilo, 4-metoxibencilo, *tert*-butoxicarbonilo, trifenilmetilo o (4-metoxifenil)difenilmetilo. R^r puede ser *tert*-butoxicarbonilo o trifenilmetilo.

30 También se desvela en el presente documento un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



35 en la que las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta; y

40 R^r es -C(O)R^{cc}, -C(O)-OR^{cc}, -CH₂R^{cc} o -C(R^{cc})₃, en los que R^{cc} es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.

El compuesto de fórmula (IIa) puede tener una pureza diastereoisomérica de al menos el 80 %, 90 %, 95 % o 99 %. El compuesto de fórmula (IIa) puede tener una pureza enantiomérica de al menos el 80 %, 90 %, 95 % o 99 %.

45 En algunas realizaciones, las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos en cualquier fórmula precedente indican estereoquímica relativa. En otras realizaciones, las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta. En determinadas realizaciones particulares, la invención se refiere a compuestos de fórmula en la que las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica absoluta.

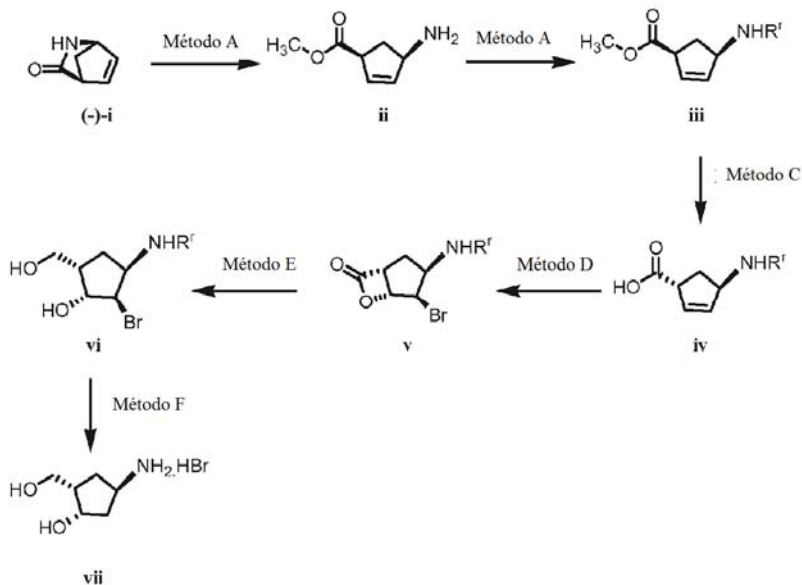
50 *Metodología sintética general*

Los compuestos de fórmula (II), (IIa), (III) y RⁿNHS(O)₂Cl pueden prepararse por métodos conocidos para alguien con una habilidad habitual en la técnica y/o por referencia a los esquemas que se muestran más adelante y los

ejemplos sintéticos que siguen. Las rutas sintéticas ejemplares se exponen en los Esquemas 1, 2 y 3 más adelante, y en los Ejemplos.

Esquema 1: Ruta general para la síntesis de (1S,2S,4R)-4-amino-2-hidroxi-1-metilciclopentanoles

5



Los esquemas 1 y 2 muestran rutas generales para preparar compuestos de fórmula (IIa), en la que cada uno de R^b, R^d, R^e, R^{e'}, R^h y R^{h'} es hidrógeno. Aquellos con una habilidad habitual en la técnica reconocerán que compuestos de fórmula (IIa) en la que uno o más de R^b, R^d, R^e, R^{e'}, R^h y R^{h'} son distintos de hidrógeno, también pueden prepararse por la misma ruta general partiendo de materiales de partida adecuados análogos a i.

10

Las lactamas, tales como (-)-i están disponibles en el mercado y la conversión de compuestos de fórmula i en los de fórmula iii se consigue por métodos tales como los detallados en el Esquema 1 (véase Smith et al. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1347). El tratamiento de la lactama i con cloruro de tionilo en metanol proporciona ii, que después se protege con un grupo protector de amino adecuado R^f para dar compuestos de fórmula iii (Método A). Como alternativa, la protección del grupo amino puede suceder en primer lugar, seguido de apertura de anillo catalizada por ácido con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico en metanol para dar compuestos de fórmula iii (Método B; véase Bray et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4483). Los compuestos de fórmula iii también sirven como material de partida en la síntesis general alternativa de compuestos de fórmula (IIa) detallada más adelante en el Esquema 2.

15

20

La hidrólisis del éster mediada por base en compuestos de fórmula iii forma compuestos de fórmula iv con epimerización. Esta transformación puede realizarse usando una base apropiada tal como hidróxido sódico en disolventes adecuados, tales como tetrahidrofurano y metanol (Método C). La bromación y la lactonización para generar compuestos de fórmula v (Método D) puede efectuarse por tratamiento de compuestos de fórmula iv con hidróxido de tetrabutilamonio, seguido de tratamiento con bromo en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano. Antes del tratamiento con bromo, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura adecuada en el intervalo de aproximadamente 0 °C a -70 °C. La mezcla de reacción se mantiene por debajo de aproximadamente 20 °C durante el transcurso de la reacción. Otros reactivos que pueden utilizarse en lugar de hidróxido de tetrabutilamonio, antes de la adición de bromo, incluyen, pero sin limitación, hidrogenocarbonato sódico, fosfato potásico, piridina o mezclas de los mismos. Otros disolventes adecuados para esta transformación incluyen, pero sin limitación, acetato de etilo, metanol, agua, dimetoxietano o mezclas de los mismos.

25

30

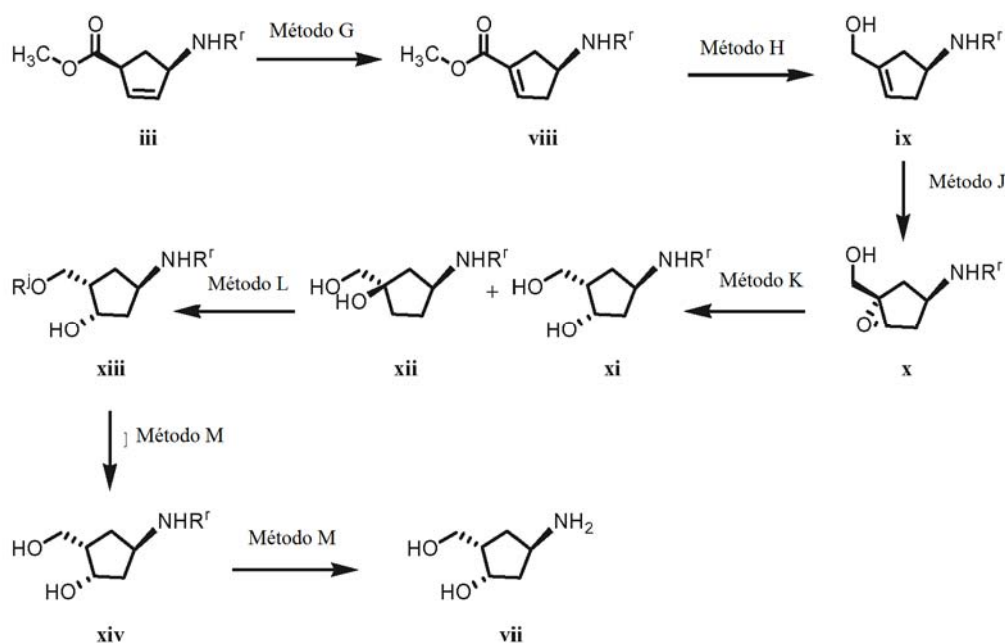
La reducción de la lactona en compuestos de fórmula v con un agente reductor produce compuestos de fórmula vi (Método E). Los agentes de reducción adecuados para esta transformación incluyen tetrahidroborato de litio. Los disolventes adecuados para esta transformación incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico y similares. La solución de compuestos de fórmula v generalmente se enfría, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a 0 °C antes de la adición del agente reductor. Un segundo reactivo, tal como, pero sin limitación, cloruro de cobre o cloruro de paladio, también puede emplearse además del tetrahidroborato de litio. Otros reactivos adecuados para la transformación de compuestos de fórmula v en los de fórmula vi incluyen hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y borohidruro sódico. Otros disolventes adecuados para esta transformación incluyen isopropanol, metanol y dimetilsulfóxido, que pueden contener hasta aproximadamente un 10 % de agua. Otros intervalos de temperaturas adecuados para esta transformación están en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C.

40

45

- La retirada del grupo protector R^r y la desbromación en compuestos de fórmula vi (Método F) proporcionan después el compuesto vii. Estas transformaciones pueden realizarse de una diversidad de maneras conocidas para el experto en la materia, dependiendo del grupo protector R^r que se utilice. En algunas realizaciones, R^r es un grupo protector lábil a hidrógeno. En dichas realizaciones, la desprotección y la desbromación se consiguen en una sola etapa. Esta
- 5 puede incluir el tratamiento con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente apropiado, tal como metanol. Esta transformación produce compuestos de fórmula vii en forma de sus sales bromhidrato. En otras realizaciones, la retirada del grupo protector R^r y la desbromación pueden conseguirse en etapas separadas. En algunas realizaciones, pueden generarse las sales clorhidrato de compuestos de fórmula vii.
- 10 Cuando el grupo protector R^r es lábil a ácidos, tras su retirada con HBr o HCl, se genera la sal bromhidrato o clorhidrato del compuesto de fórmula vi, donde R^r es H. Después, este compuesto se trata con hidrógeno para completar la desbromación y produce el compuesto de fórmula vii. La desbromación puede realizarse usando un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado. Los catalizadores adecuados incluyen Pd/C. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, trietilamina, N,N'-diisopropiletilamina, piridina,
- 15 hidróxido de tetrabutilamonio e hidrogenocarbonato sódico. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, alcohol isopropílico y metanol.

Esquema 2: Ruta general alternativa para la síntesis de (1S,2S,4R)-4-amino-2-hidroxi(metil)ciclopentanoles



- 20 El Esquema 2 detalla una ruta general alternativa para la síntesis de compuestos de fórmula general (I/a), en la que cada uno de R^b, R^d, R^e, R^{e'}, R^h y R^{h'} es hidrógeno. El material de partida iii puede prepararse como se detalla en el Esquema 1 anterior. La conversión de compuestos de fórmula iii en compuestos de fórmula viii puede realizarse por
- 25 tratamiento con diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (Método G) en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno (véase Bray et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4483).

- La reducción del grupo éster en compuestos de fórmula viii para dar compuestos de fórmula ix se consigue por
- 30 tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio o similares, en un disolvente apropiado, tal como tolueno o tetrahydrofurano (Método H). La solución de compuestos de fórmula viii generalmente se enfría, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 0 °C antes de la adición del agente reductor.

- La epoxidación del doble enlace en compuestos de fórmula ix para generar compuesto de fórmula x se consigue por
- 35 métodos conocidos (Método J) (véase Gao et al. J. Am. Chem. Soc., 1987, 5765). Una solución del compuesto de fórmula ix se añade lentamente a una mezcla enfriada de (+)-diisobutil-L-tartrato e isopropóxido de titanio (IV) en cloruro de metileno. La velocidad de adición de compuestos de fórmula ix es tal que la temperatura de reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente -25 °C a aproximadamente -45 °C. A esto, se añade lentamente hidropéroxido de *tert*-butilo de modo que la temperatura de reacción se mantenga en el intervalo de
- 40 aproximadamente -25 °C a aproximadamente -45 °C.

La apertura de anillo regioespecífica del epóxido en compuestos de fórmula x para proporcionar compuestos de

fórmula xi puede realizarse por tratamiento de una solución del compuesto de fórmula x con borohidruro sódico y complejo de borano-THF (véase Brown y Yoon J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 2686) en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno (método K).

5 La reacción para generar compuestos de fórmula xi también puede generar cantidades de compuestos de fórmula xii como un producto menor. El alcohol primario en compuestos de fórmula xi puede protegerse selectivamente con un grupo protector voluminoso (R^j), tal como triisopropilsililo o *tert*-butildifenilsililo, para proporcionar compuestos de fórmula xiii que pueden separarse de los compuestos de fórmula xii por métodos de purificación conocidos para alguien con una habilidad habitual en la técnica, tal como cromatografía en columna. La introducción del grupo protector de sililo puede efectuarse por métodos conocidos, tales como tratamiento con el cloruro de sililo adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina o *N,N'*-diisopropiletilamina, en un disolvente tal como cloruro de metileno (Método L).

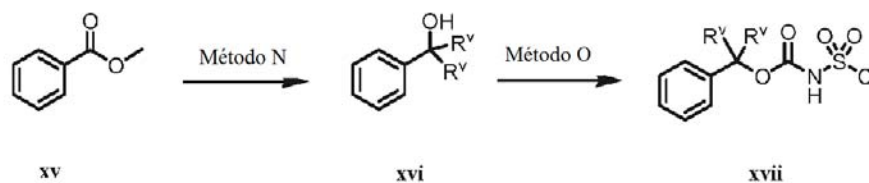
15 Tras la purificación, el grupo protector de sililo puede retirarse selectivamente de los compuestos de fórmula xiii para dar compuestos de fórmula xiv. Esta transformación puede completarse por tratamiento de una solución enfriada de un compuesto de fórmula xiii con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano (Método M).

20 La retirada del grupo protector R^r proporciona compuestos de fórmula vii (Método F). Esta transformación puede realizarse de una diversidad de maneras conocidas para alguien con una habilidad habitual en la técnica, dependiendo del grupo protector R^r que se use. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el grupo protector R^r se somete a hidrogenólisis, y puede efectuarse desprotección por tratamiento con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (Método F) en un disolvente apropiado, tal como metanol. En algunas realizaciones diferentes, el grupo protector R^r es lábil a ácidos y la desprotección puede efectuarse mediante un ácido.

25 Cualquiera o ambos grupos hidroxilo en los compuestos de fórmula vi, vii o xiv en los Esquemas 1 o 2 puede protegerse con un grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de diol cíclico usando métodos conocidos para alguien con una habilidad habitual en la técnica.

30 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse de acuerdo con métodos, tales como los descritos por J. A. Montgomery y K. Hewson, J. Med. Chem., 1967, 10, 665.

Esquema 3: Ruta general para la síntesis de (clorosulfonyl)carbamatos sustituidos $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$



35 El Esquema 3 muestra rutas generales para preparar compuestos de fórmula $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ en la que R^u es $-\text{C(O)OC(R}^v)_2(\text{R}^w)$ y R^w es fenilo. Aquellos con una habilidad habitual en la técnica reconocerán que los compuestos de fórmula $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ en la que R^w es distinto de fenilo también pueden prepararse por la misma ruta general, partiendo de materiales de partida adecuados, análogos a xv.

45 Partiendo del metilbenzoato xv disponible en el mercado, el tratamiento con un reactivo de Grignard R^vMgCl en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, proporciona compuestos de fórmula xvi (Método N). La solución de los compuestos de fórmula xv se enfría a aproximadamente 0°C antes de la adición del reactivo de Grignard que se añade a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de aproximadamente 10°C . Después, se añade una solución de xvi a una solución enfriada de isocianato de clorosulfonylo en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para proporcionar compuestos de fórmula xvii. La adición de la solución de compuestos de fórmula xvi es a una velocidad suficiente para mantener temperatura de la mezcla de reacción por debajo de aproximadamente 10°C (Método O). Después, el reactivo de (clorosulfonyl)carbamato sustituido resultante xvii se almacena con una solución en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, hasta su uso.

55 El compuesto de fórmula $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ en la que R^u es $-\text{C(O)OC}(\text{CH}_3)_3$, puede prepararse de acuerdo con métodos como los descritos en Hirayama et al. Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 1509-1523. El compuesto de fórmula $R^u\text{NHS(O)}_2\text{Cl}$ en la que R^u es $-\text{C(O)N}(\text{Ph})_2$ puede prepararse de una manera similar a la descrita en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos (2005), US 2005282797 A1.

Las aminas usadas en el Ejemplo 18 pueden prepararse por métodos desvelados en Langston S. et al., solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 11/700.614.

Para que esta versión puede entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos preparativos y ejemplos de ensayo. Estos ejemplos ilustran cómo preparar o ensayar compuestos específicos, y no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la invención de ninguna manera.

5

Ejemplos

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
DCM	cloruro de metileno
DI	desionizado
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMF-DMA	dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
iPrOAc	acetato de isopropilo
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeOH	metanol
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
THF	tetrahidrofurano
h	horas
HRMS	espectro de masas de alta resolución
min	minutos
m/z	masa a carga
EM	espectro de masas
CL FI-EM	cromatografía líquida de fase inversa-espectrometría de masas
TLC	cromatografía de capa fina

10

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se obtuvieron en un espectrómetro Varian Mercury 300 a 300 MHz, en espectrómetro Bruker AVANCE 300 a 300 MHz o en un espectrómetro Bruker AVANCE 500 a 500 MHz.

15 Condiciones de CLEM: los espectros se ejecutaron en una columna Phenomenex Luna 5 μ C18 (2), 150 x 4,6 mm, en un instrumento Agilent serie 1100 a 1 ml/min durante un ciclo de 20 minutos usando los siguientes gradientes:

20 Método de ácido fórmico (FA): Fase móvil A que consiste en agua al 99 % v/v., acetonitrilo al 1 % v/v., ácido fórmico al 0,1 % v/v. Fase móvil B que consiste en acetonitrilo al 95 % v/v., agua al 5 % v/v., ácido fórmico al 0,1 % v/v. El método sigue un gradiente de 5 % de B a 100 % de B durante 12 minutos, manteniendo un 100 % de B durante 3 minutos y volviendo a 5 % de B durante 1 y manteniendo hasta el final del método.

25 Método de acetato de amonio (AA): La fase móvil A que consiste en agua al 100 % (con acetato de amonio 10 mM, pH = 4,5). Fase móvil B que consiste en acetonitrilo al 95 % v/v., agua al 5 % v/v (con acetato amónico 10 mM, pH = 4,5). El método sigue un gradiente de 5 % de B a 100 % de B durante 12 minutos, manteniendo a 100 % de B durante 3 minutos y volviendo a 5 % de B durante 1 minuto y manteniendo 5 % de B hasta el final del ciclo.

30 Se realizó cromatografía de capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice 60 de EMD y se visualizó con luz ultravioleta (UV).

Los análisis de HPLC se ejecutaron en una columna Phenomenex Luna 5 μ C18 (2), 150 x 4,6 mm, en un instrumento Agilent serie 1100 a 1,0 ml/min durante un ciclo de 30 minutos usando los siguientes gradientes:

35 Método de acetato de amonio (AA2): La fase móvil A que consiste en agua al 100 % (con acetato de amonio 10 mM, pH = 4,5). Fase móvil B que consiste en acetonitrilo al 95 % v/v., agua al 5 % v/v (con acetato amónico 10 mM, pH = 4,5). El método sigue un gradiente de 30 % de B a 70 % de B durante 12 minutos, de 70 % de B a 100 % de B durante 5 minutos, manteniendo 100 % de B durante 3 minutos y volviendo a 30 % de B durante 5 minutos y manteniendo 30 % de B hasta el final del ciclo.

40 Ejemplo 1: Clorhidrato de (1S,4R)-4-aminociclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo

Se disolvió (-)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (20,00 g, 0,1833 mmol) en MeOH (140 ml) y esta mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (29,4 ml, 0,403 mol), manteniendo una temperatura inferior a 15 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó en agitación a 5 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para producir un aceite, que se secó adicionalmente a alto vacío durante una noche a 35 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (33 g), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 8,45 (s, 3H), 6,03 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,53 (m, 1H) y 1,89 (m, 1H).

10 Ejemplo 2: (1S,4R)-4-(Tritilamino)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo

Se suspendió clorhidrato de (1S,4R)-4-aminociclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (5,50 g) en cloruro de metileno (60 ml), a lo que se añadió cloruro de trifenilmetilo (9,06 g, 0,0325 mol). Después, la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota trietilamina (10,8 ml, 0,0774 mol), manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a 20-25 °C. La mezcla se dejó en agitación a 20-25 °C durante 17 horas. Después, la mezcla se lavó con agua (3 x 50 ml). Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (20 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (12,5 g), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,58 (m, 6H), 7,27 (m, 6H), 7,18 (m, 3H), 5,57 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (m, 1H) y 1,53 (m, 1H).

Ejemplo 3: Ácido (1R,4R)-4-(tritolamino)ciclopent-2-eno-1-carboxílico

Se disolvió (1S,4R)-4-(tritolamino)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (11,00 g, 0,02868 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (50 ml). Se añadió hidróxido sódico (2,06 g, 0,0516 mol) en agua (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC (EtOAc al 20 %/Hexano) no mostró material de partida. Se añadió gota a gota ácido cítrico al 20 % p/v en agua a temperatura ambiente hasta que la mezcla tuvo pH 6. Después, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color blanco (10 g). La TLC (EtOAc al 50 %/Hexano) mostró 2 diastereómeros. La mezcla se purificó usando cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 50 %/Hexano para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 7,47 (m, 6H), 7,30 (m, 6H), 7,17 (m, 3H), 5,49 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,84 (m, 1H) y 1,43 (m, 1H). CLEM: F_r = 12,95 min, EN+ = 370 (AA).

35 Ejemplo 4: (1R,3R,4R,5R)-4-bromo-3-(tritolamino)-6-oxabicyclo[3.2.0]heptan-7-ona

A ácido (1R,4R)-4-(tritolamino)ciclopent-2-eno-1-carboxílico (0,9 g, 0,0024360 mol) disuelto en cloruro de metileno (20 ml), se añadió hidróxido de tetrabutilamonio al 31 % en MeOH (2,579 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. Después, el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (20 ml, 0,3 mol) y se enfrió a -70 °C en una atmósfera protectora de N₂. Después, se añadió gota a gota bromo (251 µl, 0,00487 mol) en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, después se calentó a 0 °C. Una vez se alcanzaron 0 °C, se añadieron gota a gota 20 ml de Na₂SO₃ al 5 % p/v en agua y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentró para dar un residuo de color rojo. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 0 al 30 %/Hexano para retirar los materiales inorgánicos e impurezas, para proporcionar el compuesto del título (0,73 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, δ): 7,49 (m, 6H), 7,24 (m, 9H), 4,95 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,62 (m, 1H) y 1,20 (m, 1H). CLEM: F_r = 14,40 min, EN+Na = 470 (AA).

Ejemplo 5: (1R,2R,3R,5S)-2-bromo-5-(hidroximetil)-3-(tritolamino)ciclopentanol

Se disolvió (1R,3R,4R,5R)-4-bromo-3-(tritolamino)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona (0,6 g, 0,0013382 mol) en éter dietílico (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió en una porción tetrahidroborato de litio (0,087 g, 0,004015 mol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La TLC (EtOAc al 20 %/Hexano) no mostró material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, momento en el que se añadió gota a gota NH₄Cl ac. saturado (20 ml), manteniendo una temperatura de menos de 5 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,61 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 7,56 (m, 6H), 7,25 (m, 9H), 4,15 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,53 (m, 1H) y 1,63 (m, 2H). CLEM: F_r = 13,30 min, EN+Na = 474 (AA).

Ejemplo 6: (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol.HBr

Se disolvió (1R,2R,3R,5S)-2-bromo-5-(hidroximetil)-3-(tritolamino)ciclopentanol (0,4 g, 0,0008842 mol) en MeOH

(10,0 ml). A esta mezcla se añadió paladio al 5 % sobre carbón, (0,28 g). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1000 ml, 0,04 mol) durante 18 horas a 40 °C. Una alícuota se filtró mediante una jeringa y se concentró. La RMN ¹H indicó que la reacción había llegado a finalización, por lo que toda la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El sólido pegajoso se trituró con 5 ml de THF, se filtró y el lecho se lavó con *tert*-butilmetil éter. El sólido resultante se secó al vacío temp. ambiente para proporcionar el compuesto del título (0,125 g) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 4,38 (t, J = 4,08 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 1H) y 1,78 (m, 2H).

10 Ejemplo 7: (4S)-4-(Tritilamino)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo

A reactor se cargó con una solución de (1S,4R)-4-(tritolamino)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (4,75 kg, 12,4 mol) en cloruro de metileno. El reactor se cargó con más cantidad de cloruro de metileno (15 l) para llevar el volumen total a 23,8 l. A la solución agitada se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,82 l, 32,2 mol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C, con agitación durante 16 a 22 h. El análisis de RMN ¹H (CDCl₃) de una pequeña muestra de la mezcla de reacción confirmó la formación del producto. La reacción se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (2 x 7 l). La fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. El aceite se diluyó con tolueno anhidro y se concentró para retirar agua residual y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,60-7,54 (m, 5H), 7,34-7,17 (m, 10H), 6,53-6,50 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,60-2,52 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H) y 1,91-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 8: [(4S)-4-(tritolamino)ciclopent-1-en-1-il]metanol

25 Un reactor se cargó con (4S)-4-(tritolamino)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de metilo (4,75 kg, 12,4 mol). El reactor se cargó con tolueno anhidro (9,5 l), se enfrió a entre -5 y -10 °C y se comenzó la agitación. Mientras se mantenía la temperatura entre -10 °C y +10 °C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 1 M en tolueno, 23,4 kg, 27,3 mol). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se analizó por HPLC, lo que confirmó una conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla de reacción se inactivó en una solución 2 N de NaOH fría (-5 a -10 °C) a una velocidad adecuada para mantener la temperatura interna por debajo de 20 °C. La fase orgánica se separó y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El lecho se lavó con tolueno (2 x 1 l) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite espeso (5,15 kg). El producto se diluyó con cloruro de metileno y se almacenó como una solución a entre 0 y 5 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,60-7,56 (m, 5H), 7,35-7,17 (m, 10H), 5,38 (s a, 1H), 4,03-4,02 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,49-3,36 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,19-1,79 (m, 4H), 1,32-1,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

Ejemplo 9: [(1S,3S,5S)-3-(tritolamino)-6-oxabicyclo[3,1,0]hex-1-il]metanol

40 Un reactor se cargó con (+)-dietil-L-tartrato (2,23 L, 13,0 mol) y cloruro de metileno (10,5 l). Se inició la agitación y la mezcla se enfrió a entre -30 y -40 °C. Se añadió lentamente isopropóxido de titanio (IV) (3,93 l, 13,4 mol) mientras se mantenía la temperatura interna entre -30 y -40 °C. Una solución de [(4S)-4-(tritolamino)ciclopent-1-en-1-il]metanol (4,2 kg, 11,8 mol) en cloruro de metileno (19 l) se añadió lentamente a la mezcla de reacción, mientras se mantenía la temperatura entre -30 y -40 °C. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió lentamente hidroperóxido de *t*-butilo (5 - 6 M en decano, 3,3 l, 16,3 mol) mientras se mantenía la temperatura entre -30 y -40 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se analizó por HPLC, lo que confirmó la formación del producto y la presión de un 3 % (AUC) del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente en un reactor de 100 l que contenía una solución acuosa fría (de 0 a 5 °C) de heptahidrato de sulfato de hierro (II) (10,5 kg) y ácido tartárico (6,3 kg) en agua DI (42 l). Después de agitar durante 15 minutos, la fase orgánica se separó y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El lecho se lavó con cloruro de metileno (2 x 2 l) y el filtrado se transfirió en un reactor de 100 l. Una solución fría (de 0 a 5 °C) de hidróxido sódico sólido (3,36 kg) en salmuera (42 l) se añadió lentamente a la mezcla de reacción en agitación cuidadosa. Después de 1 h, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo. Este se purificó mediante cromatografía de gel de sílices usando cinco columnas. Cada columna se realizó de la siguiente manera. Una columna de vidrio de 20 cm de diámetro se cargó con una suspensión de gel de sílice (5 kg) en acetato de etilo al 30 %/heptano con un 0,5 % de trietilamina añadida. El producto en bruto (~1,2 kg) se adsorbió sobre gel de sílice (1,5 kg) y se cargó en la columna. La polaridad se aumentó gradualmente del 30 % al 40 % de acetato de etilo/heptano con un 0,5 % de trietilamina. El material purificado combinado de todas las columnas proporcionó el compuesto del título (3,93 kg, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,54-7,50 (m, 5H), 7,32-7,18 (m, 10H), 3,80-3,76 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,65-3,61 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H) y 1,37-1,13 (m, 2H).

Ejemplo 10: (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino)ciclopentanol y (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(tritolamino)ciclopentanol

65 Un reactor se cargó con una solución en cloruro de metileno de [(1S,3S,5S)-3-(tritolamino)-6-oxabicyclo[3,1,0]hex-1-

5 i]metanol (2,76 kg, 7,4 mol). El reactor se cargó con más cantidad de cloruro de metileno (5 l) para llevar el total a 13,8 l. La mezcla de reacción agitada se calentó a entre 35 °C y 40 °C. Usando un sistema de adición de sólidos, se añadió en porciones borohidruro sódico (281 g, 7,4 mol) mientras se mantenía la temperatura entre 35 °C y 45 °C. Se añadió lentamente un complejo de borano-THF (solución 1 M en THF, 6,7 kg, 7,4 mol) mientras se mantenía la temperatura entre 35 y 45 °C. La temperatura se mantuvo a entre 35 y 40 °C durante 1 hora y después la mezcla de reacción se analizó por HPLC. La reacción se consideró completa cuando la cantidad total de material de partida fue menos del 2 %. La mezcla de reacción se enfrió a menos del 30 °C, después se inactivó cuidadosamente en un reactor de 100 l que contenía agua DI desionizada (28 l). Después de agitar durante 3 horas, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino)ciclopentanol y (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(tritolamino)ciclopentanol (2,74 kg) en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional.

15 Ejemplo 11: (1S,2S,4R)-2-[[triiisopropilsilil]oxi]metil]-4-(tritolamino)ciclopentanol

Un reactor se cargó con la mezcla de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino)ciclopentanol y (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(tritolamino)ciclopentanol (1,87 kg total, ~280 g de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino)ciclopentanol, 0,75 mol). El reactor se cargó con cloruro de metileno (7,4 l) y comenzó la agitación. Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C, se añadió trietilamina (210 ml, 1,5 mol). Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C, se añadió lentamente cloruro de triisopropilsililo (402 ml, 1,9 mol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a entre 20 °C y 22 °C, durante ~48 horas. La mezcla de reacción se analizó por TLC (acetato de etilo al 50 %/heptano, visualización UV), lo que indicó la formación del producto (F_r 0,70) y la presencia de (1S,3S)-1-(hidroximetil)-3-(tritolamino)ciclopentanol sin reaccionar (F_r 0,15). La solución de color amarillo pálido transparente se enfrió a entre 5 y 10 °C, se inactivó lentamente con agua DI (7,5 l) y las capas resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 l) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo (4,06 kg), que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando múltiples columnas. Cada columna se realizó de la siguiente manera. Una columna de vidrio de 20 cm de diámetro se cargó con una suspensión de gel de sílice (4,5 kg) en acetato de etilo al 10 %/heptano. El aceite (-1,2 kg) se cargó sobre la columna. El material purificado de todas las columnas proporcionó el compuesto del título (2,94 kg) en forma de un aceite transparente, que se usó sin purificación adicional. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 7,56-7,54 (m, 5H), 7,34-7,13 (m, 10H), 4,26 (s a, 1H), 3,86-3,81 (dd, $J = 10,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,65-3,60 (dd, $J = 10,1, 7,2$ Hz, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,07 (s a, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 3H), 1,47-1,20 (m, 4H) y 1,08-1,03 (2 s, 18H).

35 Ejemplo 12: (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino)ciclopentanol

A reactor se cargó con (1S,2S,4R)-2-[[triiisopropilsilil]oxi]metil]-4-(tritolamino)ciclopentanol (total 2,94 kg, asumidos ~1,6 kg de material puro, 3,02 mol). El reactor se cargó con THF (6 l) y se inició la agitación. Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en THF, 3,02 l, 3,0 mol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a entre 20 °C y 22 °C, durante 3 horas. La TLC (acetato de etilo al 50 %/heptano, visualización UV) confirmó una conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a un volumen de ~2 l y se transfirió a un segundo reactor. El concentrado se diluyó con cloruro de metileno (16 l), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (8 l) y agua DI (8 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color ámbar (3,88 kg), que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se realizaron dos columnas de la siguiente manera. Una columna de vidrio de 20 cm de diámetro se cargó con una suspensión de gel de sílice (5 kg) en acetato de etilo al 10 %/heptano. Aproximadamente 1,9 kg del aceite se adsorbieron sobre gel de sílice (1,5 kg) y se cargaron en la columna y la polaridad se aumentó gradualmente del 10 % al 50 % de acetato de etilo/heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (800 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 7,57-7,53 (m, 5H), 7,32-7,18 (m, 10H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,65-3,46 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,65-1,62 (d, 1H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 1H) y 1,2-1,17-1,11 (m, 1H).

55 Ejemplo 13: (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Un reactor de hidrogenación se purgó con argón y se cargó con paladio al 5 % sobre carbono (acuoso al 50 %, 80 g, 20 %mol) y el reactor se cerró herméticamente. Usando vacío, se añadió una solución de (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(tritolamino)ciclopentanol (400 g, 1,07 mol) en metanol (2,7 l) al reactor. El reactor se purgó con argón, se cargó en una atmósfera de 0,24 MPa a 0,34 MPa (35 a 45 psi) de hidrógeno y se calentó a 35 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, se lavó con metanol (32 l) y se concentró a presión reducida a un volumen de ~1 l. El trifenil metano precipitado se filtró de la mezcla y el filtrado se concentró adicionalmente para dar un aceite de color ámbar. El material en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice. La columna se realizó de la siguiente manera. Una columna de vidrio de 15 cm de diámetro se cargó con una suspensión de gel de sílice (1,6 kg) en cloruro de metileno. El aceite de color ámbar se adsorbió sobre gel de

silíce (200 g) y se cargó en la columna. La polaridad se aumentó gradualmente desde el 100 % de cloruro de hasta 50 % de cloruro de metileno/metanol. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (118 g) en forma de un sólido ceroso de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 4,35-4,32 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H) y 1,63-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 14: (1S,2S,4R)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

A una suspensión de 4,6-dicloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidina (10,0 g, 0,0377 mol) y (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol.HBr (8,00 g) en alcohol isopropílico (82 ml, 1,1 mol) y agua (11 ml, 0,59 mol), se añadió trietilamina (13 ml, 0,094 mol). Después, esta mezcla se calentó a 85 °C durante 23 horas. La mezcla se enfrió a 50 °C, momento en el que se añadió lentamente ácido clorhídrico 4 M en agua (20 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. el análisis por HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió en porciones bicarbonato sódico (10 g, 0,1 mol). Los sólidos en exceso se filtraron; el lecho se lavó con alcohol isopropílico (20 ml) y el filtrado se concentró a ~70 ml. Se añadió acetato de etilo (150 ml), seguido de una mezcla de NaHCO₃ ac. saturado (35 ml) y agua (35 ml). Las capas se separaron y las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se filtraron. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl ac. saturado (50 ml) y después se concentraron para proporcionar el compuesto del título (9,3 g) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ): 8,56 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,25 (m, 3H) y 2,02 (m, 1H).

Ejemplo 15: (1S,2S,4R)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Una solución de (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol (250 mg, 1,90 mmol) y trietilamina (380 mg, 3,80 mmol) en 2-propanol (30 ml) se trató con 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído (330 mg, 1,71 mmol) a 80 °C. La reacción se controló por HPLC y se descubrió que se había consumido todo el aldehído después de 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se retiró aproximadamente un 80 % del disolvente a presión reducida y la solución de color pardo resultante se añadió con agitación a agua (30 ml). La solución transparente resultante se enfrió en un baño de hielo-agua, dando como resultado la cristalización del producto. La suspensión resultante se agitó a menos de 5 °C durante treinta minutos y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua fría (10 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 14 h para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (311 mg, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 10,7, 7,2 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 16: 9-fenilheptadecan-9-ol

Se disolvió benzoato de metilo (14,34 g, 105,3 mmol) en THF anhidro (43 ml) y esta mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de cloruro de n-octilmagnesio en THF (200,0 ml, 2,0M, 400 mmol), manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas. Después, se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico en agua (400 ml, 1,0 M), manteniendo la temperatura a menos de 25 °C. La mezcla se diluyó con iPrOAc (420 ml) y la capa orgánica resultante se lavó con HCl 1,0 M (1 x 70 ml), se lavó con salmuera (1 x 70 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para producir un líquido incoloro. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de silíce para proporcionar una líquido incoloro y transparente (21,0 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,41-7,30 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 23H), 1,11-0,96 (m, 2H) y 0,92-0,83 (m, 6H).

Ejemplo 17: (clorosulfonil)carbamato de 1-octil-1-fenilnonilo

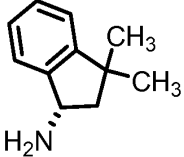
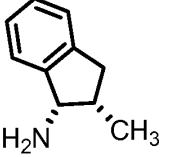
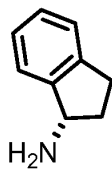
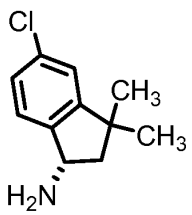
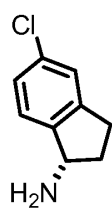
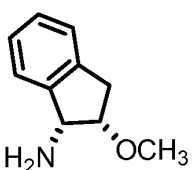
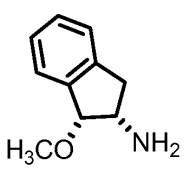
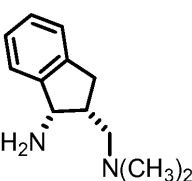
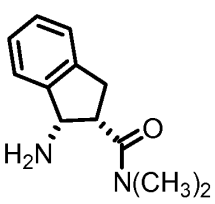
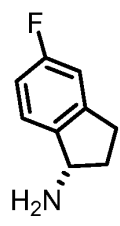
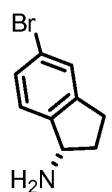
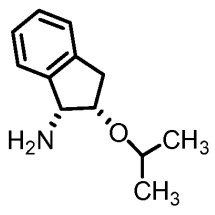
Se disolvió isocianato de clorosulfonilo (1,30 ml, 14,95 mmol) en THF anhidro (10 ml) y esta mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 9-fenilheptadecan-9-ol (4,972 g, 14,95 mmol) en THF anhidro (18,5 ml) manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora. La solución aproximadamente 0,5 M resultante de 1-octil-1-fenilnonil (clorosulfonil)carbamato se almacenó a 0 °C hasta que se usó.

Ejemplo 18: Preparación general de (1S,2S,4R)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanoles sustituidos con 4-amino

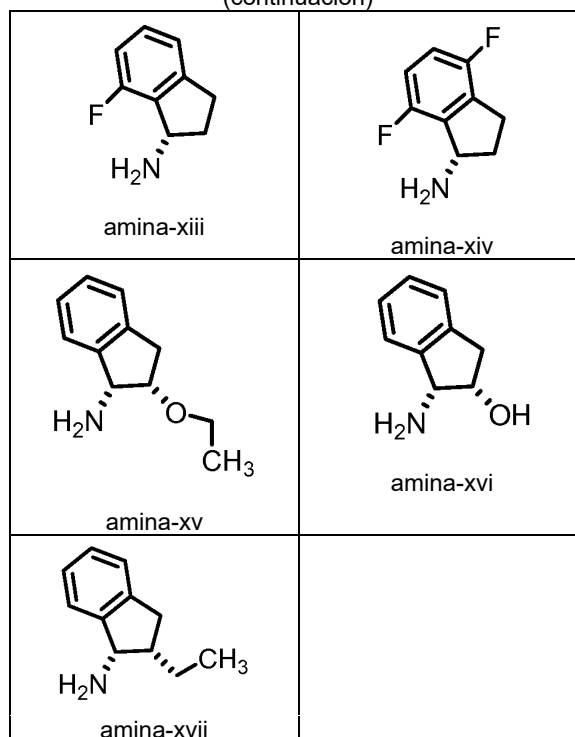
Se mezclaron (1S,2S,4R)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (1 equiv.), una amina que se lista más adelante en la Tabla 1 (1,1 equiv.) y N,N'-diisopropiletilamina (1,3 equiv.) en 2-butanol (aproximadamente 6 volúmenes). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó a presión reducida (0,55 MPa (80 psi)) a 135 °C durante aproximadamente 40 horas o hasta que la HPLC indicó un poco o nada de material de partida restantes. La mezcla se enfrió a temperatura y presión ambiente. Se añadió acetato de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó y se lavó con agua. La capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se añadió cloruro de metileno a la mezcla, que se enfrió a

0 °C durante aproximadamente una hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con cloruro de metileno frío. El sólido se secó al vacío a temperatura ambiente.

Tabla 1: Aminas adecuadas para su uso en el Ejemplo 18

 <p>amina-i</p>	 <p>amina-ii</p>
 <p>amina-iii</p>	 <p>amina-iv</p>
 <p>amina-v</p>	 <p>amina-vi</p>
 <p>amina-vii</p>	 <p>amina-viii</p>
 <p>amina-ix</p>	 <p>amina-x</p>
 <p>amina-xi</p>	 <p>amina-xii</p>

(continuación)



Ejemplo 19: Condiciones de sulfamoiación generales 1

- 5 En un recipiente de reacción se añadió trietilendiamina (aproximadamente 4 equiv. con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y tetrahidrofurano (aproximadamente 12 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,866 M de (clorosulfonyl)carbamato de *tert*-butilo (preparado añadiendo alcohol *tert* butílico a un equivalente molar de isocianato de clorosulfonyl en la cantidad adecuada de THF y agitación durante aproximadamente 1 hora mientras se mantenía la temperatura por debajo de
- 10 aproximadamente 15 °C) en tetrahidrofurano (aproximadamente 3 equiv. con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) con refrigeración a una velocidad tal para mantener la temperatura interna menor o igual a 15 °C. La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 30 minutos, después se enfrió a -20 °C. El producto del Ejemplo 18 se añadió en una porción, seguido de tetrahidrofurano adicional (aproximadamente 3 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se dejó en agitación hasta que la HPLC indicó que había menos del 1 % en área de material de
- 15 partida presente. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añadió lentamente ácido clorhídrico 9 M en agua (aproximadamente 25 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) manteniendo una temperatura de menos de 25 °C. Después, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 4 horas o hasta el momento en el que la HPLC indicó la desprotección de BOC completa.
- 20 Una vez completada la desprotección, se añadió en porciones bicarbonato sódico hasta que se alcanzó pH ~8. Los sólidos en exceso se filtraron si se observó una mezcla bifásica y el lecho se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, todos los materiales orgánicos se combinaron y se lavaron con NaCl ac. saturado y se concentraron para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna. El producto puede purificarse adicionalmente por cristalización en un disolvente apropiado.

25

Ejemplo de referencia 20: Preparación general de reactivo de sulfamoiación 1

- En un recipiente de reacción se añadió el alcohol de fórmula (R^w)(R^v)₂C-OH (1,1 equiv.) y cloruro de metileno anhidro (aproximadamente 20 volúmenes) y la mezcla se enfrió a aproximadamente a entre 0 °C y 10 °C. Se añadió isocianato de clorosulfonyl (1 equiv.) a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción por debajo de
- 30 aproximadamente 10 °C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. Se añadió en porciones una base (2,6 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C y después la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente entre 0 °C y 15 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y el lecho se lavó con cloruro de metileno (aproximadamente 5 volúmenes). El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetonitrilo (aproximadamente 5 volúmenes) al residuo y la suspensión resultante se agitó a temperatura
- 35 ambiente durante aproximadamente 3 horas. El reactivo de sulfamoiación se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (1 volumen) y se secó al vacío.

Ejemplo de referencia 21: Condiciones de sulfamoiación generales 2

En un recipiente de reacción se añadió al producto del Ejemplo 18 (1 equiv.) y NMP (aproximadamente 9 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). La mezcla se enfrió a entre aproximadamente 0 °C y 10 °C y se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron el reactivo de sulfamoiación generado en el Ejemplo 5 20 (1 equiv. con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y un ácido (1 equiv. con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y la mezcla se agitó a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y 10 °C. La reacción se siguió de HPLC. Se añadieron una porción de 1 equivalente adicional del reactivo de sulfamoiación generado en el Ejemplo 20 y el ácido aproximadamente cada hora hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (aproximadamente 2,5 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y la mezcla se agitó a 10 aproximadamente 15 °C durante aproximadamente 16 horas. Se añadieron acetato de etilo (aproximadamente 15 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y agua (10 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18), la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 10 minutos y las capas resultantes se separaron. Después, la fase orgánica se lavó con agua (3 x 15 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. 15

El producto en bruto se secó al vacío antes de disolver de nuevo en acetonitrilo (6,5 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). Se añadió ácido clorhídrico (2,4 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 20 °C. La reacción se siguió por HPLC hasta que se completó la retirada del grupo protector. Se añadió agua (aproximadamente 14 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) seguido de bicarbonato sódico hasta que se consiguió un pH de 7-8. Se añadió acetato de etilo (aproximadamente 15 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (aproximadamente 3 x 15 volúmenes con respecto a lo 25 introducido del Ejemplo 18) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetonitrilo al 7 % en cloruro de metileno (aproximadamente 11 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y se agitó durante aproximadamente 18 horas. El producto se recogió por filtración y se secó al vacío a entre 30 °C -35 °C.

30 Ejemplo 22: Preparación general de reactivo de sulfamoiación 2

En un recipiente se añadió isocianato de clorosulfonilo (1 equiv.) y tolueno anhidro (aproximadamente 20 volúmenes), y la mezcla se enfrió a aproximadamente 0-10 °C. Se añadió alcohol *tert*-butílico (1 equiv.) a una 35 velocidad para mantener la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 10 °C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. Se añadió en porciones trietilendiamina (2 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C y después la mezcla se agitó durante aproximadamente dos horas a una temperatura entre aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C. El reactivo de sulfamoiación se recogió por filtración en una atmósfera de protección de nitrógeno y se secó al vacío.

40 Ejemplo 23: Condiciones de sulfamoiación generales 3

A un recipiente de reacción se añadió al producto del Ejemplo 18 (1 equiv.) y acetonitrilo (aproximadamente 7 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). Se añadió el reactivo de sulfamoiación generado en el Ejemplo 22 (2 equiv. con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y la mezcla se agitó a una 45 temperatura de aproximadamente 50 °C. La reacción se siguió de HPLC. Se dejó continuar el calentamiento hasta que se completó la reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl 0,5 N (aproximadamente 5,5 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y la mezcla se agitó a aproximadamente 23 °C durante aproximadamente 5-6 horas. La fase acuosa se separó de la solución bifásica resultante y se extrajo con MTBE (aproximadamente 5 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). El extracto de MTBE 50 se combinó con la fase orgánica separada previamente y se añadió más cantidad de MTBE (aproximadamente 2 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). La mezcla resultante se agitó con agua (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) durante 10 minutos. La fase orgánica se separó. A la fase orgánica se añadió acetonitrilo (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18), y la solución se redujo a 10 volúmenes con respecto a la entrada del producto del Ejemplo 18 a presión reducida. Se añadió más cantidad de acetonitrilo (aproximadamente 8 volúmenes con 55 respecto a la entrada del producto del Ejemplo 18), y la solución se redujo de nuevo a 10 volúmenes con respecto a la entrada del producto del Ejemplo 18 a presión reducida.

Al producto en bruto se añadió lentamente una solución de acetonitrilo, ácido clorhídrico concentrado (3 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 5 °C. La reacción se siguió de HPLC hasta que se completó la retirada del grupo protector. Se añadió agua (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) seguido de bicarbonato sódico hasta que se consiguió un pH de 7-8. Se añadió acetato de etilo (aproximadamente 10 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) y después de agitar durante aproximadamente 10 60 minutos, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (aproximadamente 3 x 10 volúmenes con respecto a la entrada del Ejemplo 18). Se añadió opcionalmente salmuera (aproximadamente 5 % v/v) durante el 2º 65

y 3^{er} lavados para ayudar a la separación de fases. Opcionalmente, la solución de producto en bruto se dejó pasar a través de un lecho de carbono activado o gel de sílice (aproximadamente 250 %-25 % p/p con respecto al producto introducido del Ejemplo 18). Se usó EtOAc (aproximadamente 2-10 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) para enjuagar el carbono activado o el lecho de gel de sílice. La solución resultante se concentró a aproximadamente 3 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18 y después se calentó a 35-40 °C. Se añadió lentamente diclorometano (20 volúmenes con respecto al producto introducido del Ejemplo 18) mientras la temperatura interna se mantuvo a 35-40 °C. Después de completarse la adición de DCM, la suspensión se agitó a 35-40 °C durante 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 30-35 °C a peso constante.

Ejemplo 24: [(1R,3R,4R,5R)-4-Bromo-7-oxo-6-oxabicyclo[3,2,0]hept-3-il]carbamato de *terc*-butilo

A ácido (1R,4R)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclopent-2-eno-1-carboxílico (400,00 g, 1,7601 mol; preparado en un procedimiento análogo al descrito en los Ejemplos 1 a 3 anteriores) disuelto en cloruro de metileno (6 l) se añadió hidróxido de tetrabutilamonio en metanol (1,0 M, 1800 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -25 °C en una atmósfera protectora de nitrógeno. Después, se añadió lentamente bromo (181 ml, 3,52 mol) en cloruro de metileno (2 l) durante 60 minutos, manteniendo una temperatura interna menor de -20 °C. Al completarse la adición de bromo, la mezcla se agitó a -25 °C durante 30 minutos más y después se calentó lentamente a 0 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora. A 0 °C, se añadió lentamente una mezcla de sal sódica de ácido L-ascórbico (523,0 g, 2,640 mol) en agua (3 l) y bicarbonato sódico saturado en agua (3 l), durante 30 minutos manteniendo una temperatura interna menor de 10 °C. La mezcla bifásica resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La capa de cloruro de metileno se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 l). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y se concentraron hasta un volumen de aproximadamente 4 l. Se añadió acetato de etilo (8 l) y la mezcla se concentró hasta un volumen de aproximadamente 5 l. Se añadió acetato de etilo (5 l) y la mezcla resultante se lavó 3 veces con agua (4 l). Después, la capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado en agua (2 l) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (460 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,09 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,89 (m, 1H) y 1,46 (s a, 9H).

Ejemplo 25: [(1R,2R,3R,4S)-2-Bromo-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió [(1R,3R,4R,5R)-4-bromo-7-oxo-6-oxabicyclo[3,2,0]hept-3-il]carbamato de *terc*-butilo (450,0 g, 1,470 mol) en THF (6 l) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente tetrahidroborato de litio 2,0 M en THF (730 ml), manteniendo una temperatura interna inferior a 10 °C. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual, la HPLC indicó que el material de partida se había consumido. A 0 °C, se añadió lentamente una mezcla de cloruro de amonio saturado en agua (2,5 l) y agua (2,5 l), manteniendo la temperatura interna inferior a 10 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, momento en el que la capa de THF se separó. La capa de THF se concentró a aproximadamente 2 l y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (4 l). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con agua (4 l). Después, la capa orgánica se lavó con cloruro sódico saturado en agua (4 l) y se concentró para producir el compuesto del título (452 g, 99 %) en forma de un residuo de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,83 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,70 (m, 1H) y 1,41 (s a, 9H).

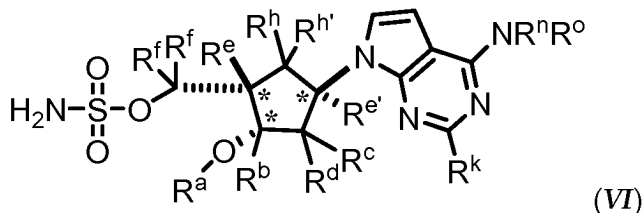
Ejemplo 26: (1S,2S,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol.HBr

Se disolvió [(1R,2R,3R,4S)-2-bromo-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil] carbamato de *terc*-butilo (444,0 g, 1,431 mol) en alcohol isopropílico (2000 ml). A esta solución, se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (2000 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una alícuota se concentró y se analizó por RMN ¹H, lo que indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción restante se concentró a presión reducida a 35 °C para dar un residuo transparente. Este residuo se disolvió en una mezcla de metanol (2000 ml) y alcohol isopropílico (2000 ml), a lo que se añadió Pd al 10 % en peso/C (76 g, 2,5 %mol) seguido de bicarbonato sódico (360 g, 4,3 mol). La mezcla heterogénea resultante se sometió a una atmósfera de hidrógeno (0,14 MPa (20 psi)) a temperatura ambiente durante 18 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción se filtró mediante una jeringa, se concentró y el análisis por RMN ¹H indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción restante se filtró a través de una capa de Celite (250 g). El lecho de filtro se lavó con metanol (2000 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C, para producir el compuesto del título (310 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 4,17 (t, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 1H) y 1,79 (m, 2H).

La patente y la bibliografía científica a la que se hace referencia en el presente documento establecen el conocimiento que está disponible para los expertos en la materia. Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. En el caso de inconsistencias, prevalecerá la presente divulgación, incluyendo las definiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para formar un compuesto de fórmula (VI):



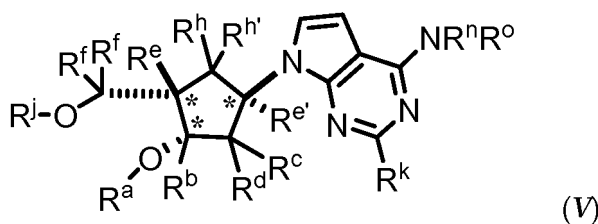
5

o una de sus sales, en la que:

- 10 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica relativa;
 R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo: grupo protector de sililo, alifático
 opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}; o R^a tomado junto con R^m y los átomos intervinientes forma
 un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;
 R^b es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
 R^c es hidrógeno, -OH u -O-R^m;
 15 R^d es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
 R^e es hidrógeno o alifático C₁₋₄;
 R^{e'} es hidrógeno o alifático C₁₋₄;
 cada R^f es independientemente hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
 R^h es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
 20 R^{h'} es hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
 R^k es hidrógeno o alifático C₁₋₄;
 R^m es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo: grupo protector de sililo, alifático
 opcionalmente sustituido, -C(O)-R^{aa} y -C(O)-O-R^{aa}; o R^m tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma
 un grupo protector de diol cíclico -C(R^{aa})(R^{bb})-;
 25 R^{aa} es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;
 R^{bb} es hidrógeno o alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;
 Rⁿ es hidrógeno o alifático C₁₋₄;
 R^o es alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico;
 comprendiendo dicho proceso:

30

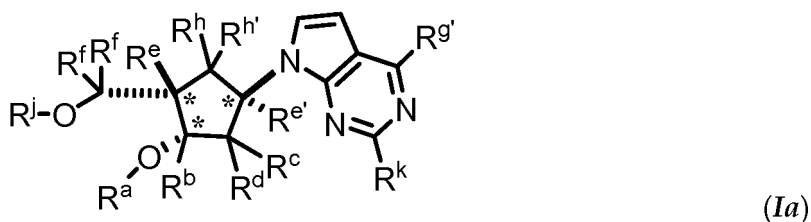
(a) forman un compuesto de fórmula (V):



35

o una de sus sales, en la que:

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican estereoquímica
 relativa; tratando un compuesto de fórmula (Ia) con una amina de fórmula HNRⁿR^o:



40

en la que:

cada una de las variables R^a , R^{aa} , R^b , R^{bb} , R^c , R^d , R^e , R^e , R^f , R^h , R^h , R^k , y R^m en la fórmula (V) y (Ia) son como se definen en la fórmula (VI);

R^g es cloro, bromo, flúor, yodo, $-O-R^s$, $-S-R^t$, $-S(O)R^t$ o $-S(O)_2R^t$;

5 en los que R^s es alifático C_{1-4} , alquilsulfonylo, fluoroalquilsulfonylo, arilo opcionalmente sustituido o arilsulfonylo opcionalmente sustituido;

R^t es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; y

10 R^j es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre el grupo: grupo protector de sililo, alifático opcionalmente sustituido, $-C(O)-R^{aa}$ y $-C(O)-O-R^{aa}$; o R^j tomado junto con R^a y los átomos intervinientes forma un grupo protector de diol cíclico $-C(R^{aa})(R^{bb})$; y

(b) sulfamoilar un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI), o una de sus sales, en el que cuando R^j es un grupo protector hidroxilo, el proceso comprende además la etapa de retirar el grupo protector de hidroxilo antes de sulfamoilar el compuesto de fórmula (V); en el que la etapa de sulfamoilación comprende las etapas:

I-D) tratar el compuesto de fórmula (V) con un reactivo de sulfamoilación $R^uN-S(O)_2X^+$;

II-D) opcionalmente tratar la mezcla de reacción formada en la etapa I-D) con un ácido;

20 en la que:

R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$ o $-C(O)N(Ph)_2$;

cada R^v se selecciona independientemente entre hidrógeno, alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

25 R^w es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o un R^v es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido; y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido; y X es una amina terciaria o un heteroarilo que contiene nitrógeno; y

30 en el que en cualquiera de las recitaciones anteriores:

alifático se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, en la que, a menos que se indique otra cosa, un alifático de cadena lineal o ramificado es un hidrocarburo C_{1-12} y un alifático cíclico es un sistema de anillo hidrocarburo cíclico C_{3-14} , opcionalmente en el que dos sustituyentes adyacentes en un anillo cicloalifático, tomados junto con los átomos en el anillo intervinientes, forman un anillo condensado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 miembros o no aromático 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S;

35 arilo se refiere a un hidrocarburo aromático C_{6-14} que comprende de uno a tres anillos, opcionalmente en el que dos sustituyentes adyacentes en un anillo arilo, tomados junto con los átomos en el anillo intervinientes, forman un anillo condensado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 miembros o no aromático 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo O, N y S;

40 heteroarilo se refiere a un grupo heteroaromático con 5 a 14 átomos en el anillo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico, opcionalmente en el que dos sustituyentes adyacentes en un heteroarilo, tomados junto con los átomos en el anillo intervinientes, forman un anillo condensado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 miembros o no aromático 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo O, N y S;

45 heterocíclico se refiere a resto heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, monocíclico de 3 a 7 miembros, bicíclico condensado de 7 a 10 miembros o puenteado de 6 a 10 miembros que tiene, además de átomos de carbono, uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, opcionalmente en el que dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, tomados junto con los átomos en el anillo intervinientes, forman un anillo condensado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 miembros o no aromático 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo O, N y S;

50 un arilo opcionalmente sustituido, cuando está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{oo}$, $-S(O)R^{oo}$, $-SO_2R^{oo}$, $-SO_3R^{oo}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^{oo}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{oo}$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$;

55 un grupo alifático opcionalmente sustituido, cuando está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes, en un átomo de carbono saturado, seleccionado entre el grupo -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{oo}$, $-S(O)R^{oo}$, $-SO_2R^{oo}$, $-SO_3R^{oo}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^{oo}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-$

$C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{oo}$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{oo}$, $=N-NHSO_2R^{oo}$ y $=N-R^*$;

5 un heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes, en un átomo de carbono insaturado, seleccionados entre el grupo halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{oo}$, $-S(O)R^{oo}$, $-SO_2R^{oo}$, $-SO_3R^{oo}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^{oo}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{oo}$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$;

10 un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, cuando está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes, si lo está en un átomo de carbono saturado, seleccionado entre el grupo $-halo$, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{oo}$, $-S(O)R^{oo}$, $-SO_2R^{oo}$, $-SO_3R^{oo}$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^{oo}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{oo}$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{oo}$, $=N-NHSO_2R^{oo}$ y $=N-R^*$, o si lo está en un átomo de nitrógeno, seleccionado entre el grupo $-R^*$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ y $-NR^*SO_2R^*$;

R^{oo} es un grupo alifático o arilo;

15 cada R^+ , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, o dos R^+ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5-8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo N, O y S;

20 cada R^* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que cada uno de R^b , R^d , R^e , R^f , R^h , R^h , R^k y R^n es hidrógeno.

3. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R^o es un indanilo opcionalmente sustituido, tetrahidronaftilo o cromanilo.

4. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que:

X es una amina terciaria seleccionada entre el grupo que consiste en trietilendiamina, trietilamina, trietilamina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, esparteína, N,N'-diisopropiletilamina, tributilamina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, N,N'-dimetilpiperazina, N-etilmorfolina y tripropilamina; o un heteroarilo que contiene nitrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en piridina sustituida o sin sustituir, imidazol sustituido o sin sustituir y pirrol sustituido o sin sustituir;

R^u es $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$ o $-C(O)N(Ph)_2$;

45 cada R^v se selecciona independientemente entre alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o hidrógeno;

R^w es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o un R^v es alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido; y el otro R^v se toma junto con R^w para formar un anillo cicloalifático C_{3-6} opcionalmente sustituido.

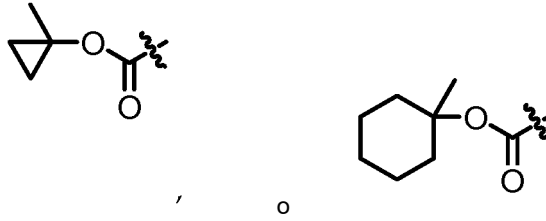
5. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que X es trietilendiamina, trietilamina, 1-azabicyclo[2.2.2]octano, N,N'-dimetilpiperazina, N-etilmorfolina o piridina.

6. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que X es trietilendiamina

7. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R^w es metilo o fenilo.

8. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que cada R^v es independientemente metilo, etilo, butilo, hexilo, octilo o fenilo, o en el que cada R^v es independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

9. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R^u es $-C(O)OCMe_3$, $-C(O)OCH_2Ph$, $-C(O)N(Ph)_2$, $-C(O)OC(Me)_2Ph$, $-C(O)OCH(Me)Ph$, $C(O)OC(Me)_2Et$, $-C(O)OC(Et)_2Ph$, $-C(O)OC(octil)_2Ph$,



10. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R^u es -C(O)OCMe₃.
- 5 11. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que R^u es -C(O)OC(R^v)₂(R^w), en el que R^v es alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, y el otro R^v se toma junto con R^w para formar ciclopropilo o ciclohexilo.
12. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que X es trietilendiamina y R^u es -C(O)OCMe₃.