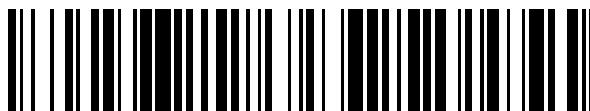


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 694**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2016 PCT/EP2016/066533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17012924**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2016 E 16739449 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3325489**

54 Título: **Proceso asimétrico para la reparación de derivados de tieno-indoles**

30 Prioridad:

21.07.2015 EP 15177734

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

02.07.2020

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BERIA, ITALO;
CARUSO, MICHELE;
DONATI, DANIELE y
ORSINI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 770 694 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 asimétrico para la reparación de derivados de tieno-indoles

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de derivados de tieno-indol de fórmula (Ia) o (Ib), explotando una síntesis asimétrica para la preparación de intermediarios clave (8S) o (8R) 8-(halometil)-1-alkil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol, y compuestos intermedio útiles de dicho proceso.

Los derivados de tieno-indol se describen y reivindican en los documentos GB2344818, WO2013/149948 y WO2013/149946, los cuales también revelan procesos para su preparación, la composición farmacéutica que los comprende y el uso de estos en el tratamiento de ciertos tumores mamarios.

Dichos compuestos se describen como compuestos alquilantes con actividad citotóxica, por tanto, útiles como tales en el tratamiento de una variedad de cánceres y en trastornos proliferativos celulares. Adicionalmente, los mismos compuestos también son apropiados para la conjugación con diferentes tipos de nucleófilos y por tanto son útiles en la preparación, p. ej. de derivados de conjugados fármaco-anticuerpo.

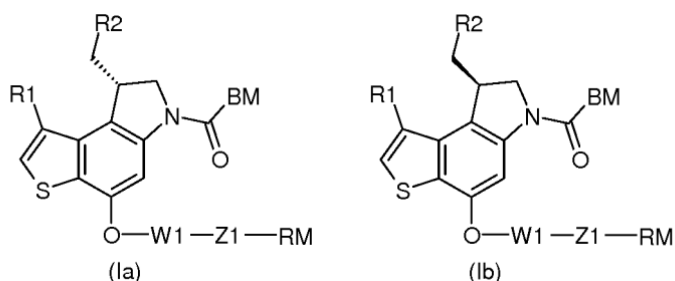
Estos derivados de tieno-indol, y análogos de estos, se pueden preparar de acuerdo con procesos químicos conocidos, tales como, por ejemplo, siguiendo la preparación indicada en J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14092-14099. En particular, la síntesis de derivados enantiopuros de tieno-indol revelada en los documentos de la técnica anterior citados arriba se llevó a cabo mediante un proceso en la que los intermediarios enantiopuros clave 8-(halometil)-1-alkil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol se obtuvieron por resolución quiral a partir de una mezcla racémica, lleva a cabo por cromatografía quiral de fase reversa, con la participación de etapas largas y costosas.

A este respecto, ahora hemos encontrado sorprendentemente que dicho intermedio clave enantiopuro 8-(halometil)-1-alkil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol se puede preparar ventajosamente mediante una síntesis asimétrica la cual, evitando la etapa de resolución quiral, proporciona beneficios en términos de reducción del coste del proceso global para la preparación de derivados de tieno-indol finales, ya que impide la pérdida de material cuando se tiene que preparar sólo uno de los dos enantiómeros del compuesto final. Adicionalmente, el nuevo proceso muestra un rendimiento global superior con respecto a los procesos conocidos previamente.

Los ejemplos de síntesis asimétrica, pero realizados para obtener análogos fenil-indol de las subunidades de duocarmicina de alquilación de ADN, se indican en la bibliografía, véase p. ej. . Pharmaceutics 2015, 12, 1813-1835, J. Org. Chem. 2011, 76, 583-587 and J. Org. Chem. 2014, 79, 9699-9703.

Sin embargo, el enfoque de síntesis indicado en Mol. Pharmaceutics conduce en varios casos a la formación de subproductos no deseados, los cuales requieren la adición de etapas adicionales de purificación y separación. Este inconveniente se minimiza mediante la presente invención, probablemente debido al uso de condiciones de reacción menos básicas.

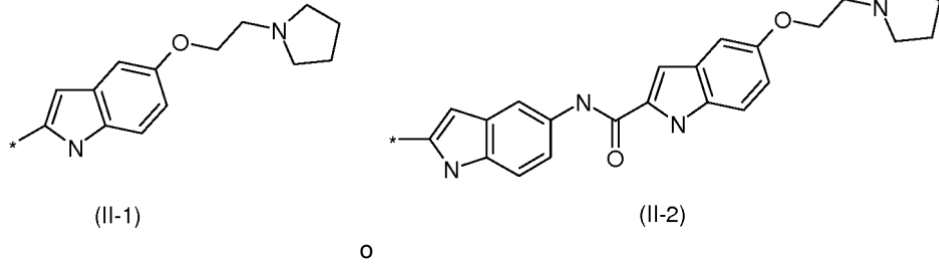
Además, con respecto a los documentos de J. Org. Chem., la presencia del anillo alquil tieno de la presente invención, menos reactivo y más rico en electrones que el anillo fenilo, sorprendentemente permite el uso de condiciones de reacción más suaves para la etapa de ciclización, la cual es llevada mediante la inserción del reactivo de Grignard al interior del enlace C-I. Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de derivados de tieno-indol de fórmula (Ia) o (Ib):



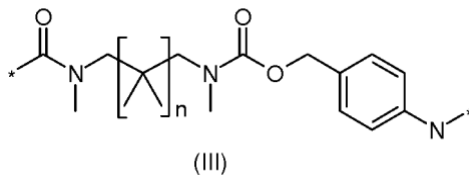
o

en la que:

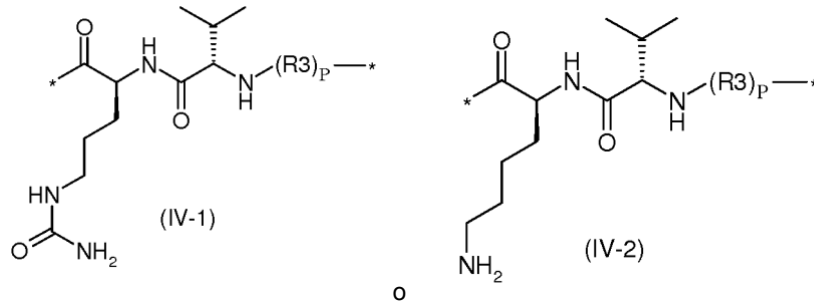
R1 es hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;
 R2 es un grupo saliente seleccionado entre grupos halógeno y sulfonato;
 BM es una fracción de unión a ADN de fórmula (II-1) o (II-2):



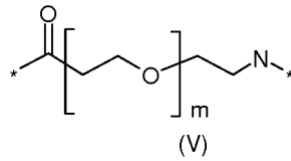
W1 es un sistema auto-inmolativo de fórmula (III):



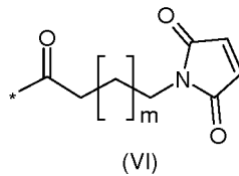
5 en la que n es 0 o 1;
Z1 es un enlazador de fórmula (IV-1) o (IV-2):



en la que p es un entero entre 0 y 1 y R3 es una cadena polioxietilénica de fórmula (V):

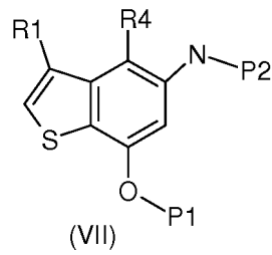


10 en la que m es un entero entre 0 y 5; y
RM es una fracción reactiva de fórmula (VI):

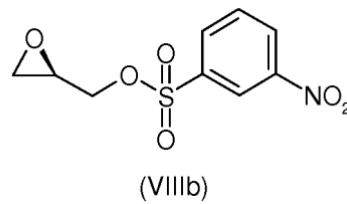
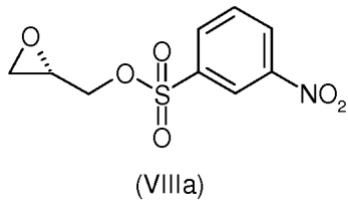


en la que m es como se define arriba;
comprendiendo dicho proceso las etapas siguientes:

15 Etapa a) alquilación de un compuesto de fórmula (VII):



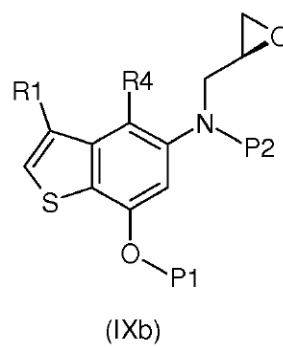
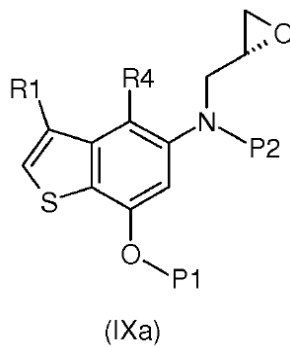
en la que R4 es halógeno, P1 es un grupo protector de hidroxilo, P2 es un grupo protector de nitrógeno y R1 es como se define arriba, con (S)-glicidil 3-nosilato (VIIIa) o (R) glicidil 3-nosilato (VIIIb):



5

o

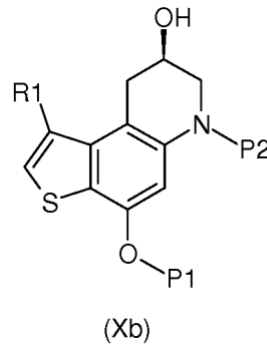
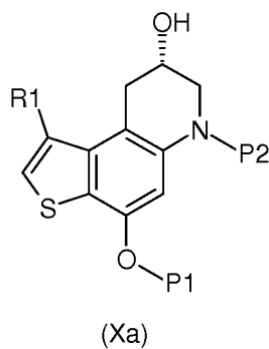
Etapa b) reacción del compuesto resultante de fórmula (IXa) o (IXb):



o

en la que R1, R4, P1 y P2 son como se define arriba, con un reactivo metalo-orgánico;

Etapa c) eliminación del grupo protector de hidroxilo P1 del compuesto resultante de fórmula (Xa) o (Xb):

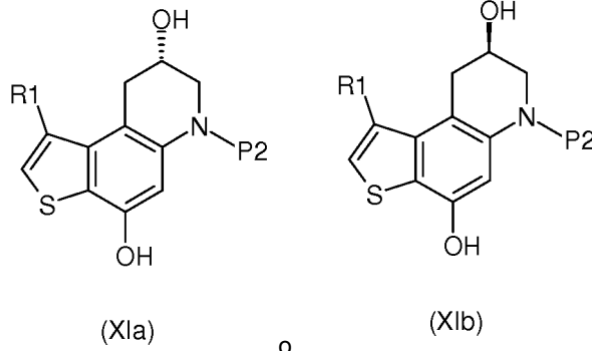


o

10

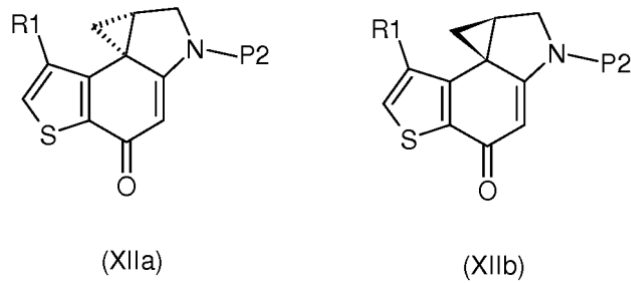
en la que R1, P1 y P2 son como se define arriba;

Etapa d) realización de una espirociclización interna del compuesto resultante de fórmula (Xa) o (Xb):



en la que R1 y P2 son como se define arriba;

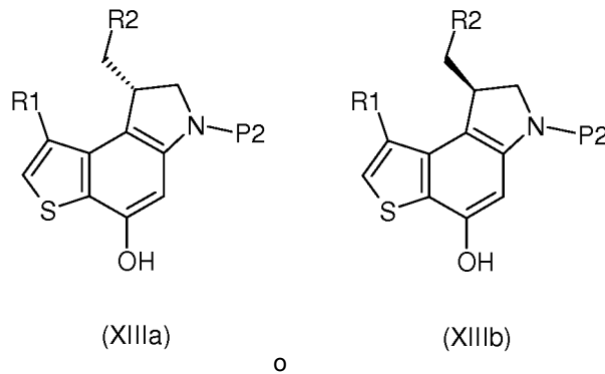
Etapa e) obtención de una apertura de ciclopropano regioselectiva estereocontrolada del compuesto resultante de fórmula (Xla) o (Xlb)



5

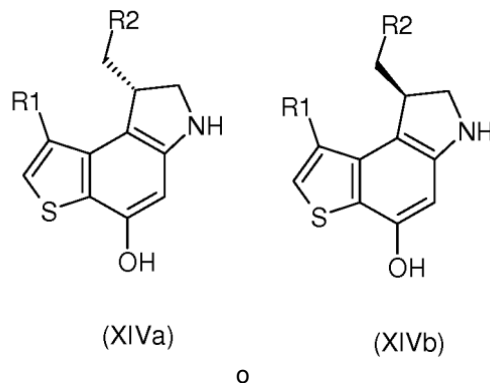
en la que R1 y P2 son como se define arriba, por reacción con un ácido de fórmula HR2, en la que R2 es como se define arriba;

Etapa f) eliminación del grupo protector de nitrógeno P2 del compuesto resultante de fórmula (XIIa) o (XIIb)



10

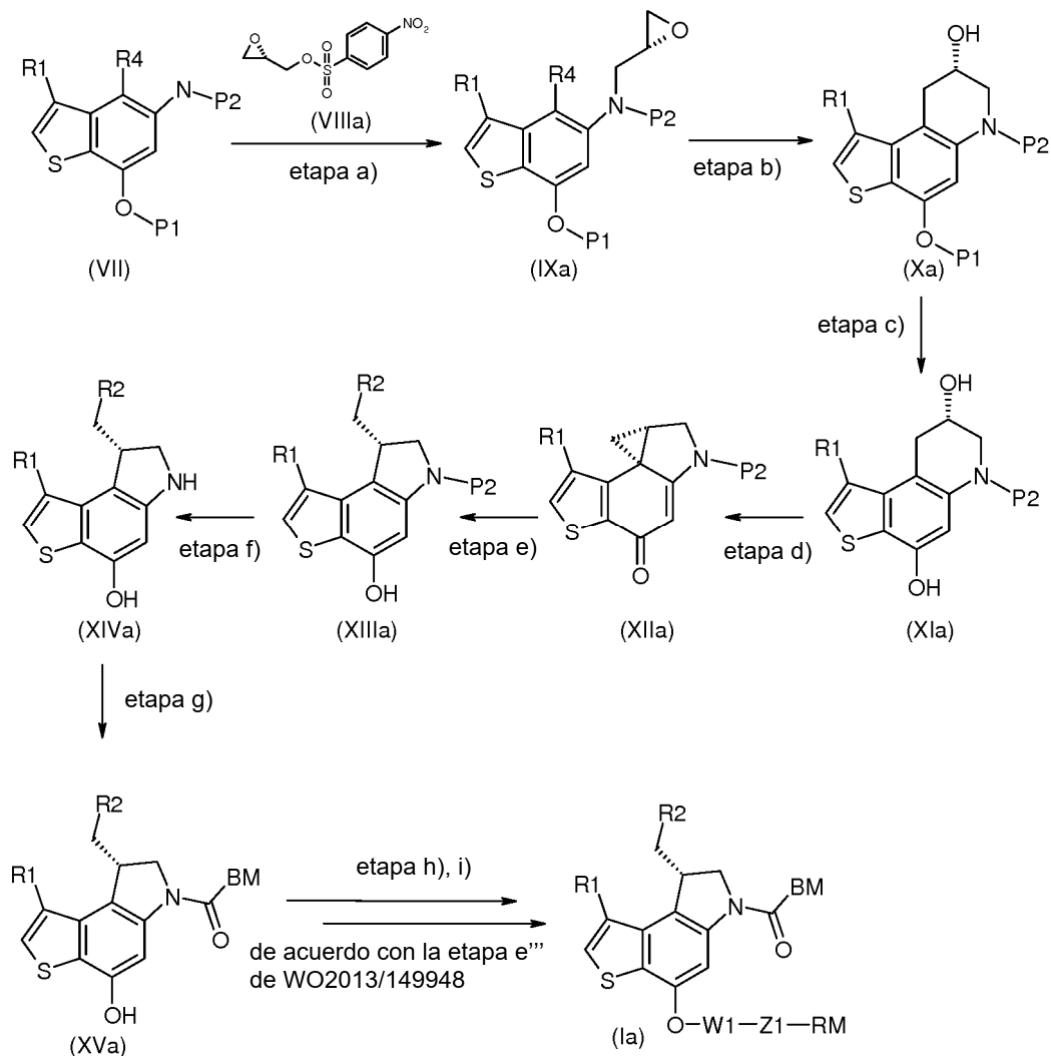
en la que R1, R2 y P2 son como se define arriba, obteniendo así el intermedio clave enantiopuro 8-(halometil)-1-alkil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol de fórmula (XIVa) o (XIVb) respectivamente



Los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) como se definen arriba, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden formular posteriormente con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica.

5 El nuevo proceso objeto de la presente invención se muestra en el Esquema 1 siguiente referente a la síntesis del enantiómero de fórmula (Ia):

Esquema 1



en la que R1, R2, R4, P1, P2, BM, W1, Z1 y RM son como se define arriba.

10 La síntesis parte de la N-alkilación de un derivado de 5-amino-4-halo-3-alkil-1-benzotiofeno-7-ol con glicidil 3-nosilato comercial enantiopuro (VIIIa, Etapa a), seguida de ciclización 6-*endo-tet* intramolecular usando alquilos reactivos de Grignard para rendir el derivado 6,7,8,9-tetrahidrotieno[3,2-f]quinolin-8-ol enantiopuro (Xa, Etapa b); eliminación del grupo protector de hidroxilo (Etapa c) seguida de activación de Mitsunobo del alcohol secundario (Etapa d) favoreciendo la espirociclización interna, obteniéndose el derivado 4,4a,5,6-tetrahidro-8H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-8-ona (XIIa, Etapa d); después, la apertura regioselectiva estereo-electrónicamente controlada del ciclopropano (Etapa e) seguida de la eliminación del grupo protector de amino rinde el intermedio clave enantiopuro 8-(halometil)-1-alkil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol (XIVa, Etapa f); finalmente, el acoplamiento con el residuo ácido apropiado BM-COOH rinde el intermedio (XVa) (Etapa g).

15 Los compuestos intermedios preparados de acuerdo con el proceso de la presente invención pueden seguir derivatizándose en el fenol siguiendo las enseñanzas previas de la técnica anterior, tales como las reveladas en el documento WO2013/149948, para preparar los derivados tieno-indol finales de fórmula (Ia) o (Ib) (Etapas h, i).

20 Resulta evidente para el experto en la materia que, en el proceso, cuando el enantiómero derivado de glicidol de fórmula (VIIIb) se usa en la alkilación del material de partida (VII), se obtiene un compuesto de fórmula (IXb) y por

consiguiente se obtiene el otro enantiómero tieno-indol correspondiente de fórmula (Ib).

También resulta evidente para los expertos en la materia que cuando el grupo protector P2 es una fracción ácido lábil, como por ejemplo una fracción t-butoxicarbonilo, los intermedios clave de fórmula (XIVa) o (XIVb) se pueden obtener directamente a partir del compuesto (XIIa) o (XIIb) de acuerdo con las condiciones de la etapa e).

5 Se debe tener en cuenta que el hidroxilo, W1, Z1 y las fracciones RM1 están unidas entre sí mediante enlaces carbamato o amida y que los fragmentos de fórmula (III), (Z1) y (VI) están siempre orientados de manera que se forma respectivamente un enlace carbamato entre el hidroxilo y W1, un enlace amida entre W1 y Z1 (aprovechando la función anilina terminal de W1) y un enlace amida entre Z1 y RM1.

10 Cualquier compuesto intermedio y/o final puede aislarse y purificarse usando procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización y formación de sal.

Además, los compuestos intermedios de fórmula (XIa) o (XIb), útiles para la síntesis asimétrica de los derivados tieno-indol de fórmula (Ia) o (Ib) como se define arriba, así como el proceso para su preparación son otro objeto de la presente invención.

15 A menos que se indique lo contrario, los términos y frases siguientes tal y como se usan aquí están destinados a tener los significados siguientes.

20 El término "grupo saliente" se refiere a un grupo que puede ser sustituido por otro grupo en una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son bien conocidos en la técnica y los ejemplos incluyen, si limitarse a ellos, un haluro (flúor, cloro, bromo y yodo) y un sulfonato (p. ej. un alcanosulfonato C₁-C₆ opcionalmente sustituido, como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato, o un alquilbencenosulfonato C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido, tal como *p*-toluenosulfonato). El término "grupo saliente" se refiere también a un grupo que se elimina como consecuencia de una reacción de eliminación, p. ej. una reacción de cascada electrónica o una reacción de espirociclación. En este caso, un grupo haluro o sulfonato, se pueden usar por ejemplo como un grupo saliente. Preferentemente, los grupos salientes son cloro o bromuro. El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, yodo o fluoro, más preferentemente cloro o yodo.

25 El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono; este término se ejemplifica mediante grupos como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, y similares.

30 El término "grupo protector" se refiere a un grupo usado para proteger centros reactivos en una síntesis química, por ejemplo, un grupo hidroxilo (-OH), un grupo amino (-NH₂), un grupo tiol (-SH), un grupo carbonilo (-C=O), un grupo carboxilo (-COOH). Son ejemplos de grupos protectores aquellos presentados en la bibliografía (véase, por ejemplo, Green, Theodora W. and Wuts, Peter G.M. - Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999).

35 El término "grupo protector de nitrógeno" se refiere a un grupo que, junto con el átomo de nitrógeno, forma carbamatos, amidas, imidas cíclicas, N-alquil y N-aril aminas. Dichos grupos protectores son bien conocidos en la técnica (véase p. ej. ibidem). Son ejemplos no limitantes de grupos protectores carbamato, por ejemplo, metil y etil carbamato, 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc), 2,2,2-tricloroetilcarbamato (Troc), t-butil carbamato (BOC), vinil carbamato (Voc), alil carbamato (Alloc), bencil carbamato (Cbz), p-nitrobencil carbamato y similares. Son ejemplos no limitantes de amidas, por ejemplo, N-tricloroacetamida, N-trifluoroacetamida (TFA) y similares. Son ejemplos no limitantes de grupos protectores imida cíclica, por ejemplo, N-ftalimida, N-ditiasuccinilimida (Dts) y similares. Son ejemplos no limitantes de grupos protectores N-alquilo and N-arilo, por ejemplo, N-alilamina, N-bencilamina y similares.

40 El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo que, junto con el átomo de oxígeno, forma éteres, ésteres, acetales cíclicos o cetales. Dichos grupos protectores son bien conocidos en la técnica (véase p. ej. ibidem). Son ejemplos no limitantes de grupos protectores éteres, por ejemplo, alquil éteres y bencil éteres, tales como metoximetil éter (MOM-OR), tetrahidropiranil éter (THP-OR), alil éter (Alil-OR), bencil éter (Bn-OR), trifenilmetil éter (Tr-OR) y similares, o silil éteres, tales como trimetilsilil éter (TMS-OR), t-butildimetilsilil éter (TBS-OR o TBDMS-OR), t-butildifenilsilil éter (TBDPS-OR) difenilmetsilil éter (DPMS-OR) y similares. Son ejemplos no limitantes de grupos protectores ésteres, por ejemplo, trifluoroacetato, benzoato (Bz-OR) y carbonatos, tales como etilcarbonato y similares. Son ejemplos no limitantes de grupos protectores acetales o cetales cíclicos, por ejemplo, metileno acetal, etolideno acetal, metoximetileno acetal y similares.

45 El término "fracción de unión" se refiere a una fracción que une o asocia el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) con la oble cadena de ADN. LA fracción de unión puede mejorar las propiedades de afinidad de los derivados hacia el ADN o mejora la reactividad alquilante del agente alquilante o apunta a diferentes secuencias del ADN para modular la especificidad objetivo del compuesto.

55 El término "grupo auto-inmolativo" se refiere a un grupo químico capaz de formar un enlace con un átomo de oxígeno de la estructura tieno-indol, el cual se vuelve lábil tras la activación, conduciendo al desmontaje rápido de

los derivados de tieno-indol. Los sistemas auto-inmolativos son conocidos por el experto en la técnica, véanse por ejemplo los descritos en los documentos WO2002/083180 y WO2004/043493, o aquellos descritos en Anticancer Agents in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 618-637 o en Polym. Chem. 2011, 2, 773-790.

5 El término "fracción reactiva" se refiere a un grupo químico capaz de reaccionar con un componente homólogo bajo condiciones relativamente suaves y sin la necesidad de priorizar la funcionalización; dicha reacción sólo requerirá la aplicación de algo de calor, presión, un catalizador, ácido y/o base. Preferentemente, la fracción reactiva es un grupo con una función electrófila que reacciona con nucleófilos, es decir, moléculas que poseen un grupo nucleófilo.

10 El término "grupo nucleófilo" se refiere a especies que donan un par de electrones a un grupo electrófilo para formar un enlace químico en una reacción química. Los ejemplos de dichos grupos nucleófilos incluyen, pero sin limitarse a ellos, halógenos, aminas, nitritos, azidas, alcoholes, aniones alcóxido, aniones carboxilato, tioles, tiolatos, etc.

15 Es conocido para la persona experta en la técnica que la transformación de un grupo funcional químico en otro puede requerir que uno o varios centros reactivos en el compuesto que contiene dicho grupo funcional tengan que protegerse para evitar reacciones secundarias no deseadas. La protección de dichos centros reactivos, y la posterior desprotección al final de las transformaciones sintéticas, se puede llevar a cabo siguiendo procedimientos estándar descritos en bibliografía (véase, por ejemplo, Green, Theodora W. and Wuts, Peter G.M. - Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999).

Los compuestos preferidos preparados con el proceso de la presente invención son compuestos de fórmula (Ia) como se define arriba.

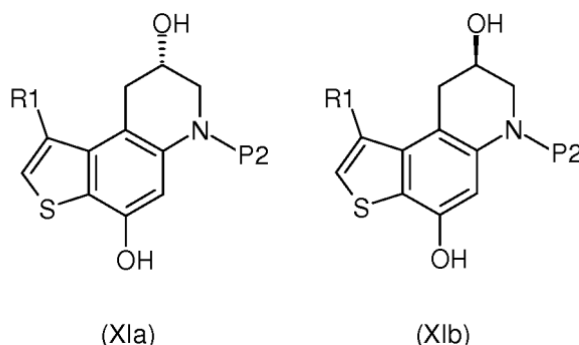
20 Más preferidos son los compuestos de fórmula (Ia) en la que R1 es metilo, R2 es cloro y BM, W1, Z1 y RM son como se define arriba.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (Ia) en la que BM es una fracción de unión de ADN de fórmula (II-1) como se define arriba.

Los compuestos específicos más preferidos son los compuestos de fórmula (Ia) indicados abajo:

25 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-[[{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 1a);
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 2a);
 30 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-[[{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 3a);
 N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oi]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 4a);
 35 N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oi]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 5a) y
 40 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 6a).

Como se indica arriba, la presente invención proporciona también un compuesto intermedio de fórmula (XIa) o (XIb):



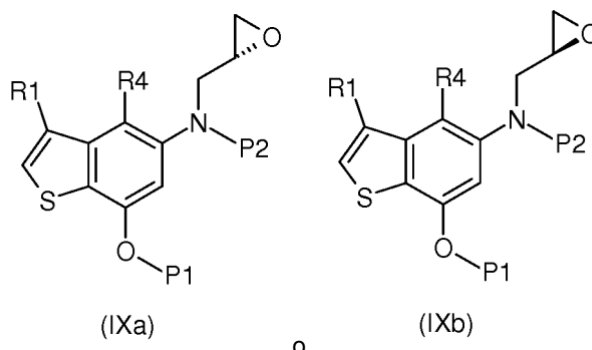
o

en la que R1 y P2 son como se define arriba.

Los compuestos intermedios preferidos preparados con el proceso de la presente invención son compuestos de fórmula (XIa) o (XIb) en la que R1 es metilo y P2 es *terc*-butoxi carbonilo.

Otro objeto de la presente invención es también un proceso para la preparación de un compuesto intermedio de fórmula (XIa) o (XIb) como se define arriba, comprendiendo el proceso las etapas de

- a) N-alkilación de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto enantiopuro de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) para rendir respectivamente compuestos de fórmula (IXa) o (IXb), usando condiciones básicas fuertes;
- b) ciclización 6-*endo-tet* intramolecular de los compuestos resultantes de fórmula (IXa) o (IXb)



en la que R1, R4, P1 y P2 son como se define arriba, con reactivos metalo-orgánicos y c) eliminación selectiva del grupo protector hidroxilo P1, como se define arriba.

De acuerdo con la etapa a), el acoplamiento del 5-amino-4-halo-3-alkil-1-benzotiofen-7-ol de fórmula (VII) con (S)-glicidil 3-nosilato (VIIIa) o (R) glicidil 3-nosilato (VIIIb) para rendir un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) respectivamente, se lleva a cabo usando condiciones básicas fuertes, tales como por ejemplo, n-butil litio, *t*-BuOK, o preferentemente NaH. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre -10 °C y 50 °C en un disolvente orgánico como, por ejemplo, THF, Et₂O, DMA, DMF, o una mezcla de estos.

De acuerdo con la etapa b), la conversión de un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) en un compuesto de fórmula (Xa) o (Xb), respectivamente, se lleva a cabo usando un reactivo de Grignard como, por ejemplo, *i*-PrMgCl·LiCl, *s*-Bu₂MgLi·Cl, MeMgBr, *i*-PrMgBr o preferentemente, EtMgBr. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre -5 °C y 50 °C en un disolvente orgánico como, por ejemplo, THF, Et₂O, DCM, o una mezcla de estos.

De acuerdo con la etapa c), la eliminación del grupo protector de hidroxilo del compuesto de fórmula (Xa) o (Xb), para rendir el compuesto de fórmula (XIa) o (XIb), respectivamente, se lleva a cabo por procedimientos conocidos como por ejemplo los presentados en Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts. Particularmente, cuando se tiene que eliminar un grupo protector de bencilo, la reacción se lleva a cabo mediante condiciones de hidrogenación catalítica con un catalizador de hidrogenación, preferentemente 10 % Pd/C, y una fuente de hidrógeno, preferentemente HCO₂NH₄. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre 0 °C hasta reflujo en un disolvente orgánico como, por ejemplo, THF, Et₂O, DCM, MeOH, EtOH o una mezcla de estos.

De acuerdo con la etapa d), la espirociclización interna para convertir un compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) en un compuesto de fórmula (XIIa) o (XIIb), respectivamente, es favorecida por la activación de Mitsunobu del alcohol secundario con compuestos organofósforo(III), preferentemente fosfinas como p. ej. Ph₃P, Bu₃P y en presencia de compuestos azoderivados, preferentemente diisopropil azodicarboxilato (DAED) o 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (ADDP). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -10 °C y 50 °C en un disolvente orgánico como, por ejemplo, THF, Et₂O, DCM, o una mezcla de estos.

De acuerdo con la etapa e), la apertura regioselectiva estereocontrolada del anillo ciclopropano del compuesto de fórmula (XIIa) o (XIIb) para rendir un compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb), respectivamente, se lleva a cabo bajo condiciones ácidas controladas, preferentemente con HCl. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre -80 °C y 25 °C en un disolvente inorgánico como, por ejemplo, AcOEt, Et₂O, DCM, o una mezcla de estos.

De acuerdo con la etapa f), la eliminación del grupo protector de amino de un compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb) para rendir un compuesto de fórmula (XIVa) o (XIVb), respectivamente, se lleva a cabo mediante procedimientos conocidos como por ejemplo los presentados en Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts. Particularmente, cuando se tiene que eliminar el grupo protector *t*-butoxicarbonilo, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones ácidas con TFA, o preferentemente HCl. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo

a una temperatura en el intervalo entre 0 °C hasta reflujo en un disolvente orgánico como, por ejemplo, AcOEt, DCM, MeOH, o una mezcla de estos.

5 De acuerdo con la etapa g), la reacción de acoplamiento del intermedio (XIVa) o (XIVb) con el residuo BM-COOH para rendir un compuesto de fórmula (XVa) o (XVb) se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación como, por ejemplo, DCC, EDC, o preferentemente EDCI. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre 0 °C y 100 °C en un disolvente orgánico como, por ejemplo, DMF.

10 De acuerdo con las etapas h) e i), la derivatización del intermedio clave enantiopuro de fórmula (XVa) o (XVb) para rendir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se lleva a cabo siguiendo los procedimientos presentados en las referencias de la técnica anterior, tales como las indicadas en la etapa step e" en la página 63 del documento WO2013/149948.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

En los ejemplos a continuación, así como a lo largo de toda la solicitud, las abreviaturas a continuación tienen los siguientes significados. Si no están definidos, los términos tienen el significado aceptado de forma general.

ABREVIATURAS	
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
ee	Exceso enantiomérico
AcOEt	Acetato de etilo
DCM	Diclorometano
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₂ O	Dietiléter
EtOH	Etanol
HCl	Ácido clorhídrico
MeOH	Metanol
NaH	Hidruro sódico
NH ₄ AcO	Acetato amónico
NaHCO ₃	Bicarbonato sódico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
t-BuOK	terc-butóxido potásico
NH ₄ OH	Hidróxido amónico
NaCl	Cloruro sódico
g	Gramo
Kg	Kilogramo
mL	Mililitro
LL	Litro

(continuación)

ABREVIATURAS	
MM	Molar
N	Normal
h	Hora
min	Minuto/s
Hz	Hercio
MHz	Megahercio
ESI	Ionización por electroespray
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
CCF	Cromatografía de capa fina

5 Los espectros de ¹H-RMN se llevaron a cabo a una temperatura constante de 25 °C en un espectrómetro Varian INOVA 500, operando a 499,7 MHz y equipado con una sonda de detección de Triple Resonancia Indirecta de 5 mm (¹H{¹³C, ¹⁵N}). Los desplazamientos químicos se referenciaron respecto a la señal de disolvente residual, DMSO-d₆ a 2,50 ppm para ¹H. Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, bs = singulete ancho, dd = doblete de dobletes, td = triplete de dobletes, m = multiplete), constante de acoplamiento, y número de protones.

10 Los análisis de HPLC-MS/UV se llevaron a cabo en un instrumento de trampa de iones LCQ DecaXP (Thermo, San José, US) equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). El espectrómetro de masas está conectado a un sistema HPLC Surveyor (Thermo, San José, US) con un detector de matriz de fotodiodos de UV (detección UV 215 - 400 nm). Se utilizó una columna Waters XSelect CSH C18 50×4,6 mm y tamaño de partícula de 3,5 μm. La fase móvil A era tampón acetato amónico 5 mM (pH 4,5 con ácido acético): acetonitrilo 95:5, y la fase móvil B era tampón acetato amónico (pH 4,5 con ácido acético):acetonitrilo 5:95. El gradiente de 0 a 100 % en B en 7 minutos, manteniendo 100 % en B durante 2 minutos. Flujo de 1 mL/min. Volumen de inyección 10 μL. Los tiempos de retención (R_t) se dan en minutos. Barrido completo, rango de masas de 100 a 1200 amu. La temperatura del capilar era 275 °C y el valor del voltaje de spray se configuró a 4 kV. Las masas se dan en relación m/z.

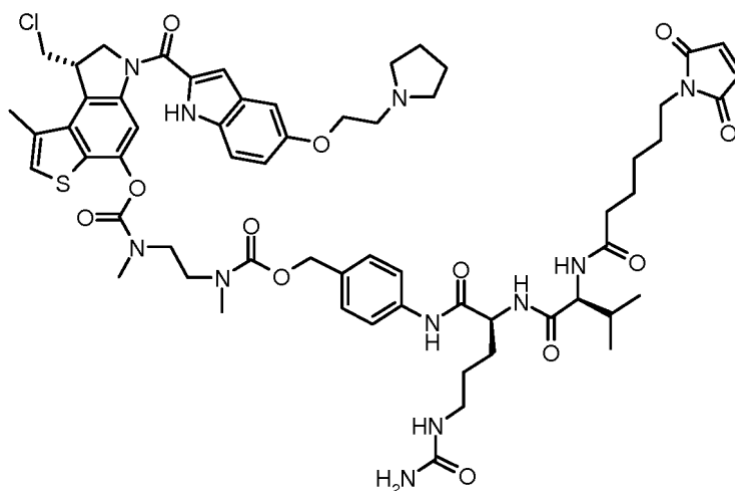
El control de los instrumentos, la adquisición de datos y el procesado se llevaron a cabo utilizando el software Xcalibur 1.2 (Thermo).

20 Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron con un detector de masas TOF Waters LCT Premier XE con interfaz ESI. El ensayo se basó en cromatografía de fase reversa con un gradiente genérico llevada a cabo en un cromatógrafo líquido Waters Alliance mod. 2795. El eluyente de la columna de HPLC se dividió y 25 μL/min se mezclaron con una corriente de 100 μL/min de una mezcla 30/10/60 (v/v/v) de MeOH/iPrOH/H₂O conteniendo 0,01 % p/v de ácido fórmico y Trimetoprima 80 nM proveniente de una bomba Waters Reagent Manager antes de entrar en la fuente del MS. La fuente ESI se operó a 100 °C, 2,5 kV de voltaje de capilaridad, 60 V de flujo de cono. Se escogió la Trimetoprima por su estabilidad, solubilidad y ser compuesto de referencia apropiado para corrección de masas de punto único en tiempo real. La adquisición de datos centroide de barrido completo ES(+) 80 1200 amu se llevó a cabo a frecuencia de muestreo de 2 Hz en el modo "W". El PC adjunto al LCT proveyó de datos centroide en tiempo real y corrección de masa en tiempo real basada en la masa de referencia Trimetoprima.H⁺ de 291,1452 Da. La intensidad propia de los espectros de MS (40 a 2000 conteos analíticos) se promedió para obtener el resultado final.

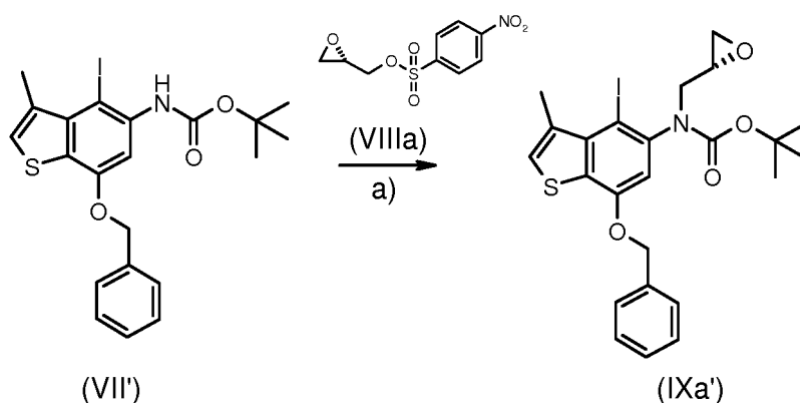
35 El exceso enantiomérico (%ee) de los compuestos se determinó mediante resolución de la mezcla enantiomérica por HPLC quiral utilizando las siguientes condiciones: Temperatura: 25 °C; Flujo: 0,7 mL/min; Columna: CHIRACEL OD 4,6 x 250 mm, 20 μm; Volumen de inyección: 20 μL; Fase móvil A: Hexano; Fase móvil B: EtOH; Condición isocrática: 55 % en B.

Ejemplo 1

Síntesis de N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil- N-[4-(((2-(((8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-((5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino)etil)(metil)carbamoil]oxi)metil]fenil]-L-ornitinamida (Comp. 6a)

**Etapa a)**

Preparación del intermedio [7-(benciloxi)-4-yodo-3-metil-1-benzotiofen-5-il] [(2S)-oxiran-2-ilmetil]carbamato de *tert*-butilo (IXa')



5

10

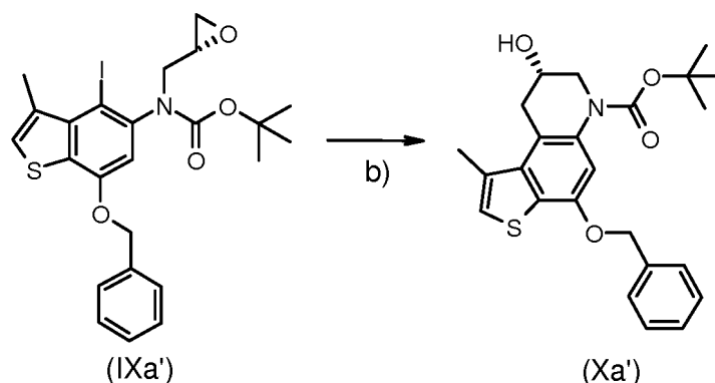
Una solución de [7-(benciloxi)-4-yodo-3-metil-1-benzotiofen-5-il]carbamato de *tert*-butilo (VII') en DMF seco (12 mL) preparado como se indica en el documento GB2344818 (515 mg, 1,04 mmol) y (*S*)-glicidil 3-nosilato (337 mg, 1,3 mmol) disponible comercialmente, se enfrió a 0 °C y se trató con NaH (60 % dispersión en aceite mineral, 61 mg, 1,56 mmol). La solución resultante se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de elución 6-12 % AcOEt/n-hexano) para proporcionar el intermedio del título (500 mg, 87 %) como un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 7,59 (br.s., 1H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 3H), 7,00 - 7,17 (m, 1H), 5,25 - 5,39 (m, 2H), 3,87 - 3,97 (m, 1H), 3,06 - 3,27 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 2,25 - 2,47 (m, 1H), 1,16 - 1,57 (m, 9H)

HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): [M+H]⁺ 552; R_t 8,43 min

15 **Etapa b)**

Preparación del intermedio (8*S*)-4-(benciloxi)-8-hidroxi-1-metil-8,9-dihidrotieno[3,2-*f*]quinolina-6(7*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (Xa')

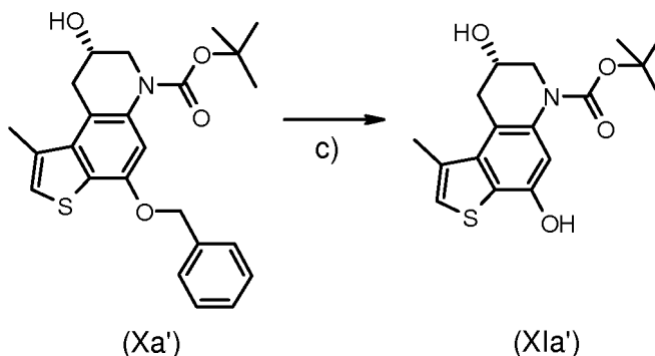


Una solución del intermedio (IXa') de la etapa a) (360 mg, 0,661 mmol) en THF seco (4 mL) se trató con EtMgBr (1,3 mL, 1,0 M en THF) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se sofocó la reacción con la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con AcOEt (2 × 40 mL). Se añadió una solución acuosa de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2 g en 4 mL de agua) a las fases orgánicas combinadas y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se sofocó la reacción mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso 1 M. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso saturado y se secó con Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de elución 20 – 40 % dietiléter/n-hexano) para proporcionar el intermedio del título (Xa') como un sólido blanco (185 mg, 65 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,33 - 7,37 (m, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,19 - 5,27 (m, 2H), 5,18 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 16,7, 6,1 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 12,4, 7,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 16,7, 6,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,43 (s, 9H)
HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): [M+H]⁺ 426; R_t 7,50 min

15 Etapa c)

Preparación del intermedio (8S)-4,8-dihidroxi-1-metil-8,9-dihidrotieno[3,2-f]quinolina-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (XIa')

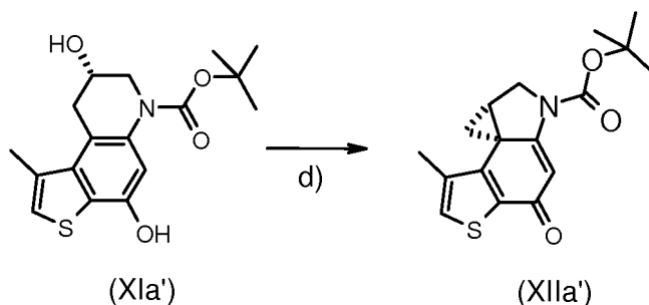


Una solución del intermedio (Xa') de la etapa b) (148 mg, 0,347 mmol) en THF (30 mL) se trató con Pd/C 10 % (70 mg) y una solución acuosa de NH₄HCO₂ y se agitó durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (elución 30 % dietiléter/tolueno) para proporcionar el intermedio del título (XIa') como un sólido blanco (90 mg, 80 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 10,07 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 16,5, 6,1 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 12,4, 7,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,5, 6,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)
HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): [M+H]⁺ 336; R_t 5,59 min

Etapa d)

Preparación del intermedio (7aS,8aR)-4-hidroxi-1-metil-7,7a,8,8a-tetrahidro-6H-ciclopropa[c]tieno[3,2-f]quinolina-6-carboxilato de *terc*-butilo (XIIa')



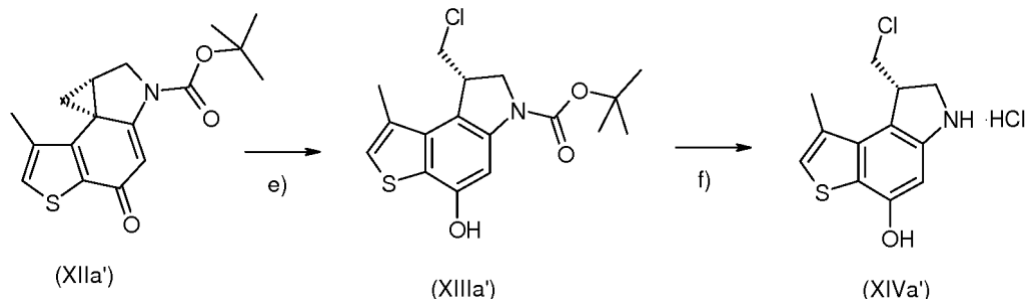
Una solución del intermedio (XIa') de la etapa c) (60 mg, 0,178 mmol) en THF seco (15 mL) se trató, bajo atmósfera de nitrógeno, con tributilfosfina (0,258 mL, 0,89 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (ADDP, 225 mg, 0,89 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, se sofocó con la adición de agua y se extrajo con dietiléter. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (elución 50 % dietiléter/*n*-hexano) para rendir el intermedio del título (XIIa') como un sólido blanco (48 mg, 85 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 7,54 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 6,57 (br. s., 1H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,16 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,13 (dd, *J* = 7,7, 4,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H)

HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): [M+H]⁺ 318; R_t 6,06 min

Etapas e-f)

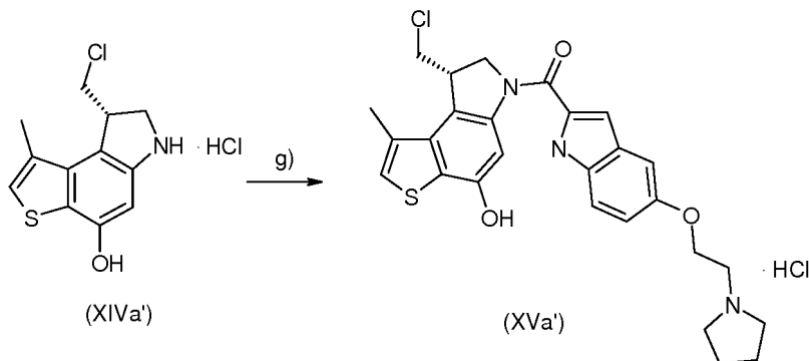
Preparación del intermedio clave (8S)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-ol (XIVa')



Una solución del intermedio (XIIa') de la etapa d) (22 mg, 0,0693 mmol) en AcOEt (1 mL) a -78 °C se trató con HCl 3,5 N en AcOEt (2,0 mL) y se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se calentó la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se eliminaron el disolvente y el gas HCl bajo atmósfera de nitrógeno y el residuo se secó bajo vacío para rendir el intermedio del título (XIVa') (18 mg, 90 %) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas g)

Preparación del intermedio clave clorhidrato de [(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}metanona (XVa')



El intermedio crudo (XIVa') de la etapa e) se disolvió en DMF seco (3,5 mL) y se añadieron EDCI (53 mg, 0,277 mmol) y ácido 5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-carboxílico (1,7 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de añadir 300 mg de gel de sílice, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (elución DCM/MeOH/HCl en dioxano = 100/8/0,2) para proporcionar el intermedio de fórmula (XVa') (32 mg, 84 %) como un sólido blanco.

HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): [M+H]⁺ 510; R_t 5,98 min

HPLC quiral, R_t = 10,68; ee > 99 %

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 11,69 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 10,03 (br.s., 1H), 7,85 (br. s., 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 10,7, 8,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,31 (br.s., 2H), 4,17 (td, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 11,1, 2,7 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,92 (br.s, 4H)

Etapas h), i)

Síntesis del tieno-indol final como compuesto del título (comp. 6a)

Partiendo del intermedio clave enantiopuro (XVa') obtenido como se describe en las preparaciones precedentes de la etapa a) a la etapa g) y operando como se describe en el documento WO2013/149948 en la página 63 se obtuvo el compuesto del título N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-(((2-(((8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 6a).

ESI MS: m/z 1222 (MH⁺)

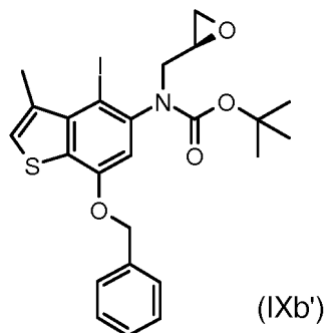
¹H-RMN (DMF-d₇, 400 MHz): δ ppm 0,95 (t, J = 7,8 Hz, 6H) 2,16 (m, 1H) 2,66 (br. s., 3H) 2,99 - 3,09 (m, 3H) 3,09 - 3,29 (m, 3H) 3,59 (br. s., 2H) 3,69 (br. s., 2H) 3,81 (br. s., 2H) 4,04 (d, J = 10,7 Hz, 1H) 4,31 - 4,47 (m, 2H) 4,61 (br. s., 1H) 4,83 (br. s., 2H) 5,11 (d, J = 15,7 Hz, 2H) 5,60 (s, 2H) 6,29 (br. s., 1H) 7,00 (m, 3H) 7,30 (m, 2H) 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H) 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 8,27 (s, 1H) 10,1 (m, 1H) 11,61 (br.s., 1H)

Ejemplo 2

Síntesis de N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-(((2-(((8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-L-ornitinamida (Comp. 6b)

Mediante el procedimiento análogo al Ejemplo 1 y partiendo de (R)-glicidil 3-nosilato disponible comercialmente, se prepararon los siguientes compuestos:

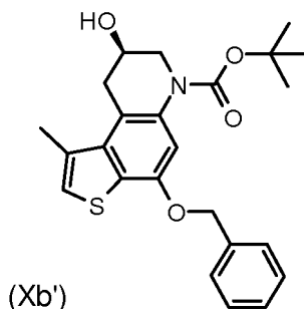
[7-(benciloxi)-4-yodo-3-metil-1-benzotiofen-5-il]((2R)-oxiran-2-ilmetil]carbamato de *terc*-butilo (IXb', etapa a)



¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 7,59 (br. s., 1H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 3H), 7,00 - 7,17 (m, 1H), 5,25 - 5,39 (m, 2H), 3,87 - 3,97 (m, 1H), 3,06 - 3,27 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 2,25 - 2,47 (m, 1H), 1,16 - 1,57 (m, 9H)

HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): [M+H]⁺ 552; R_t 8,43 min

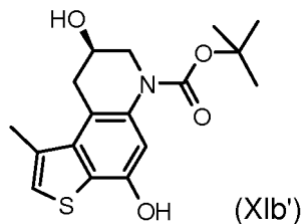
(8R)-4-(benciloxi)-8-hidroxi-1-metil-8,9-dihidro-tieno[3,2-f]quinolina-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (Xb', etapa b)



¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,33 - 7,37 (m, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,19 - 5,27 (m, 2H), 5,18 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 16,7, 6,1 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 12,4, 7,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 16,7, 6,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,43 (s, 9H)

HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): $[M+H]^+$ 426; R_t 7,50 min

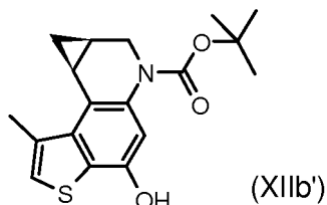
(8*R*)-4,8-dihidroxi-1-metil-8,9-dihidrotieno[3,2-*f*]quinolina-6(7*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (XIb', etapa c)



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10,07 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 16,5, 6,1 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 12,4, 7,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,5, 6,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): $[M+H]^+$ 336; R_t 5,59 min

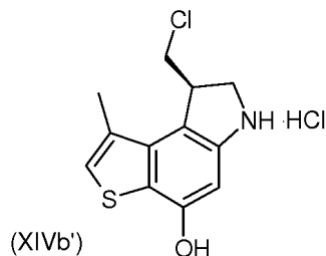
(7*aR*,8*aS*)-4-hidroxi-1-metil-7,7*a*,8,8*a*-tetrahidro-6*H*-ciclopropa[*c*]tieno[3,2-*f*]quinolina-6-carboxilato de *terc*-butilo (XIIb', etapa d)



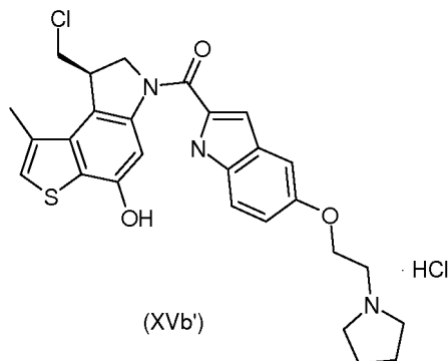
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 7,54 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 6,57 (br. s., 1H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,16 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,13 (dd, J = 7,7, 4,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,37 (t, J = 4,9 Hz, 2H)

HPLC-MS (ESI)/UV (215 - 400 nm): $[M+H]^+$ 318; R_t 6,06 min

(8*R*)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-ol (XIVb', etapas e-f)



Clorhidrato de [(8*R*)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}metanona (XVb', etapa g)

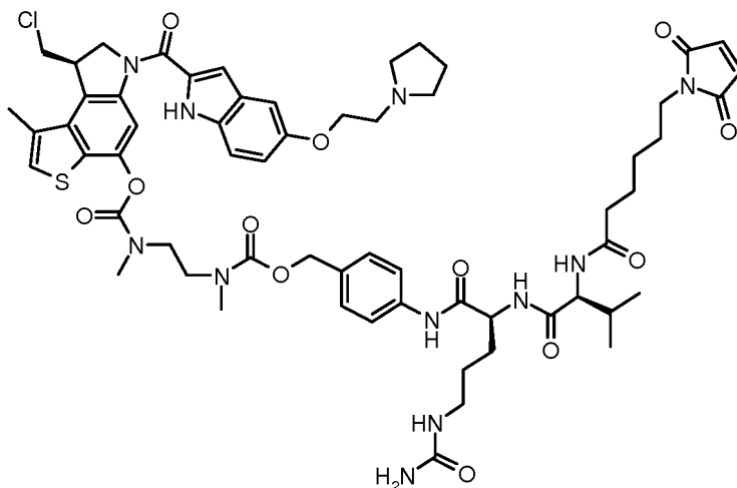


HPLC quiral, R_t = 13,20; ee > 99 %

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 11,69 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 10,03 (br. s., 1H), 7,85 (br. s., 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 10,7, 8,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,31 (br. s., 2H), 4,17 (td, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 11,1, 2,7 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,92 (br.s, 4H)

Síntesis del compuesto tieno-indol final del título: *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({[2-({[(8*R*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino]etil})(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 6b) (Etapas h, i)

- 5 Partiendo del intermedio clave enantiopuro (XVb') obtenido como se describe en las preparaciones y operando como se describe en el documento WO2013/149948 en la página 63, se obtuvo el correspondiente título enantiopuro *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({[2-({[(8*R*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino]etil})(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 6b).

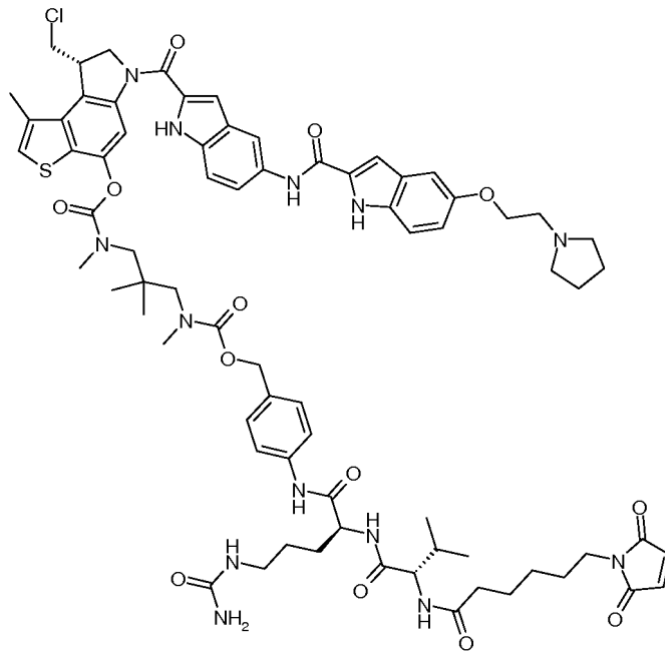


- 10 ESI MS: m/z 1222 (MH^+)
¹H-RMN (DMF-*d*₇, 400 MHz): δ ppm 0,95 (t, $J = 7,8$ Hz, 6H) 2,16 (m, 1H) 2,66 (br. s., 3H) 2,99 - 3,09 (m, 3H) 3,09 - 3,29 (m, 3H) 3,59 (br. s., 2H) 3,69 (br. s., 2H) 3,81 (br. s., 2H) 4,04 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H) 4,31 - 4,47 (m, 2H) 4,61 (br. s., 1H) 4,83 (br. s., 2H) 5,11 (d, $J = 15,7$ Hz, 2H) 5,60 (s, 2H) 6,29 (br. s., 1H) 7,00 (m, 3H) 7,30 (m, 2H) 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H) 8,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) 8,27 (s, 1H) 10,1 (m, 1H) 11,61 (br.s., 1H)
- 15

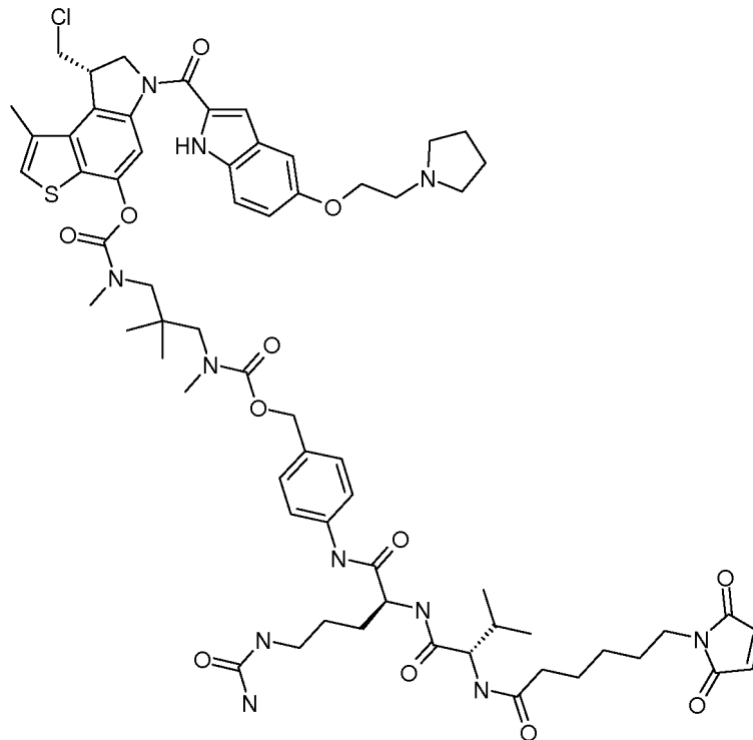
Ejemplo 3

Partiendo de diferentes intermedios clave de fórmula (XIVa) o (XIVb) y siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2 precedentes y en el documento WO2013/149948 de la página 43 a la página 79, se prepararon los siguientes compuestos:

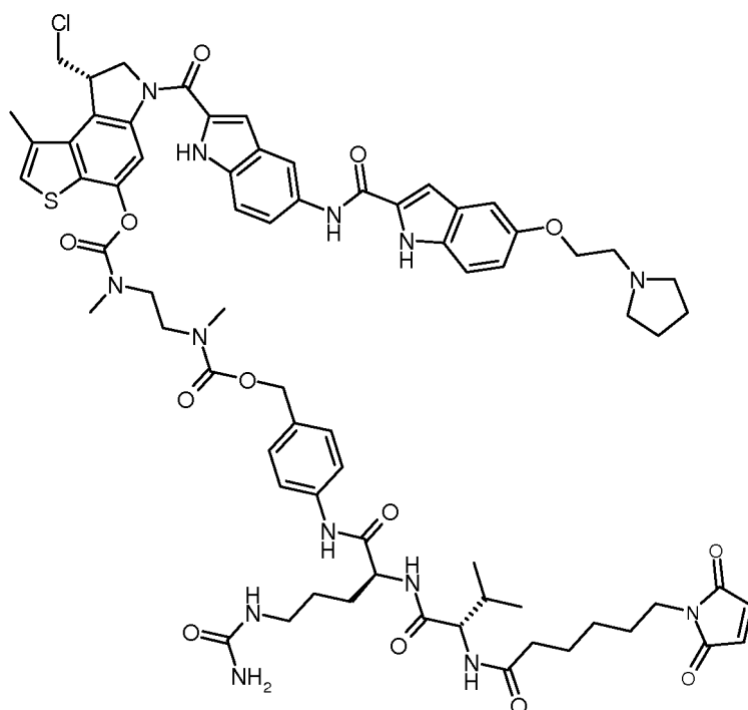
- 20 *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({[3-({[(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino]-1*H*-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil})(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 1a)



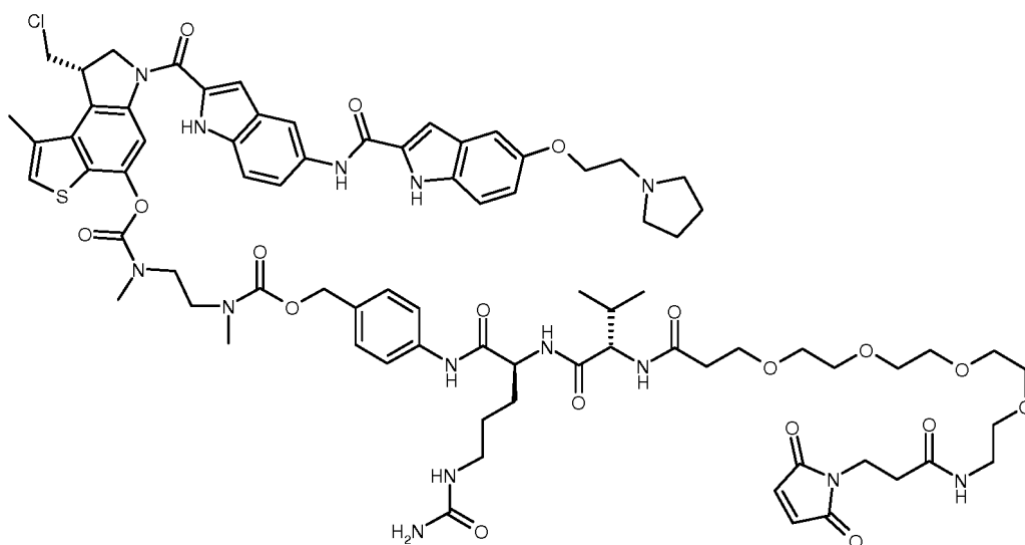
N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({{3-[[{(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-{{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi]carbonil}(metil)amino]-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi]metil}fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 2a)



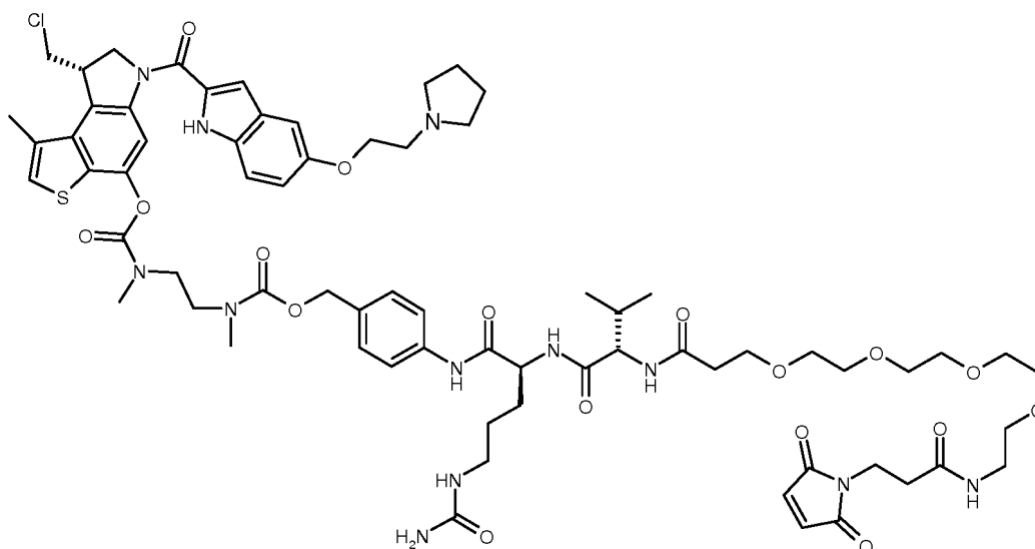
N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({{2-[[{(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-{{5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}carbonil]amino]-1*H*-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi]carbonil}(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi]metil}fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 3a)



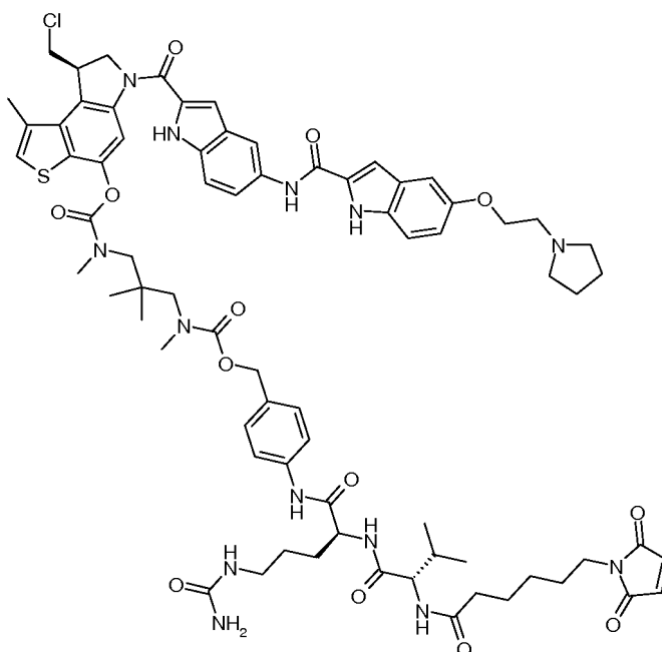
N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-yl)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-ol]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({{2-[[[(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}carbonil)amino]-1*H*-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 4a)



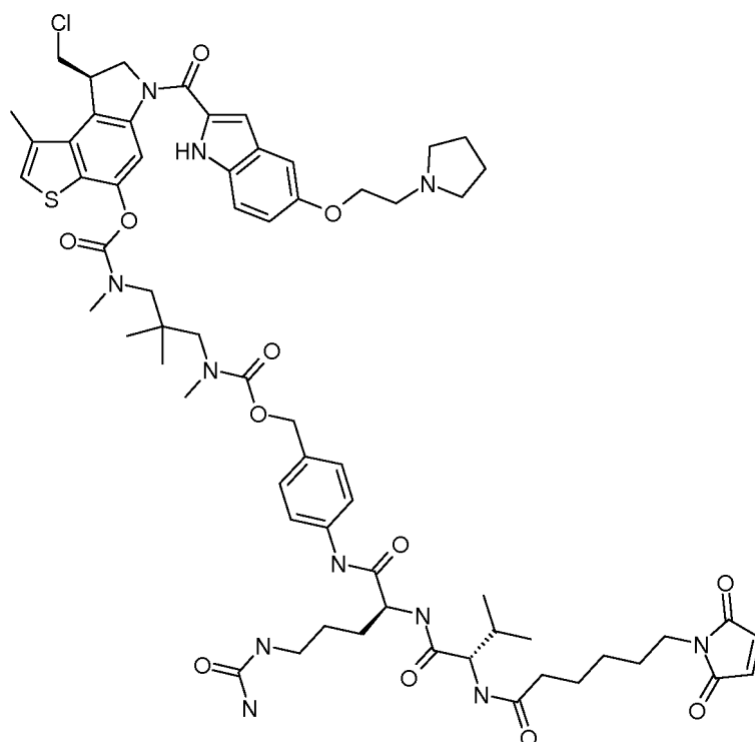
N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-ol]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({{2-[[[(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 5a)



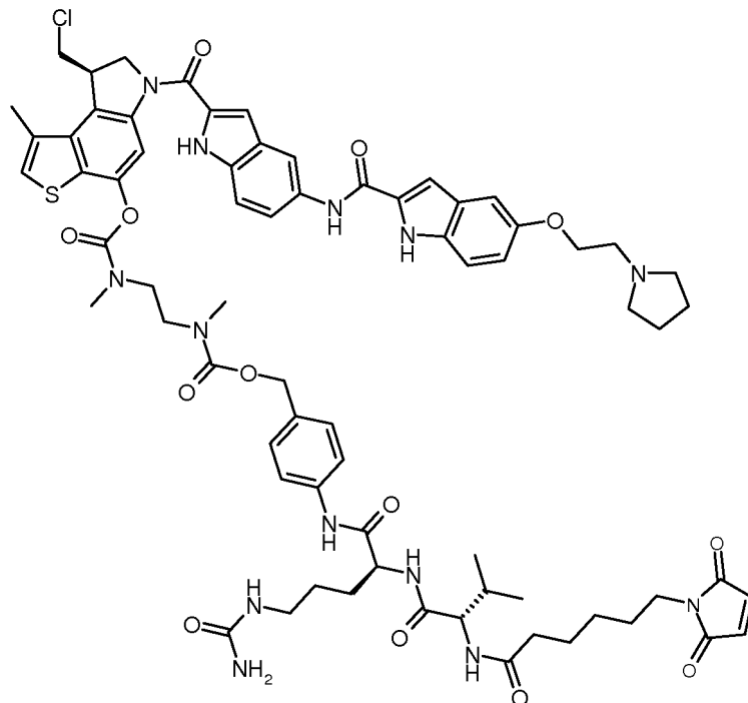
N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({{3-[[{(8*R*)-8-(clorometil)-1-metil-6-{{5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]-1*H*-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi]carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil})(metil)carbamoil]oxi)metil]fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 1b)



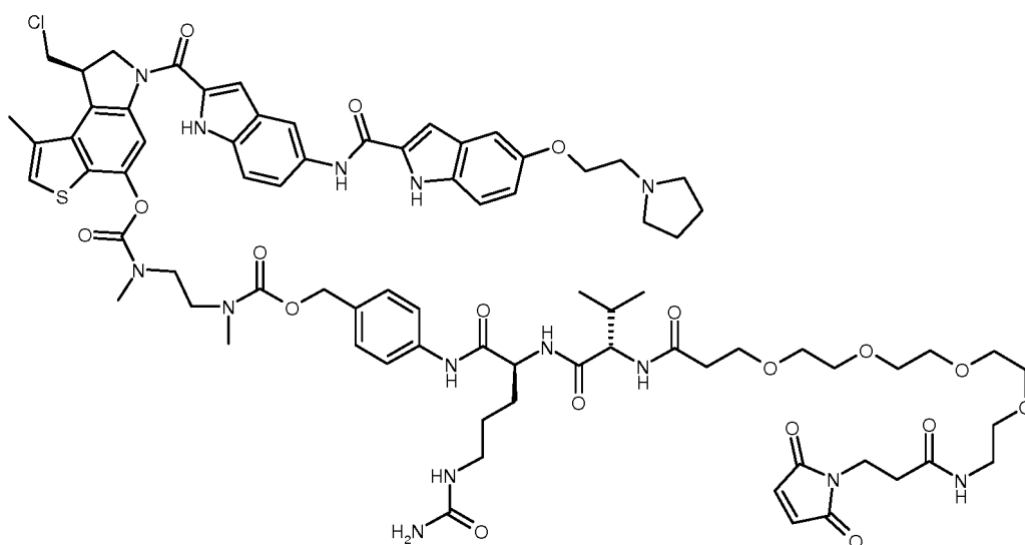
N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({{3-[[{(8*R*)-8-(clorometil)-1-metil-6-{{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi]carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil})(metil)carbamoil]oxi)metil]fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 2b).



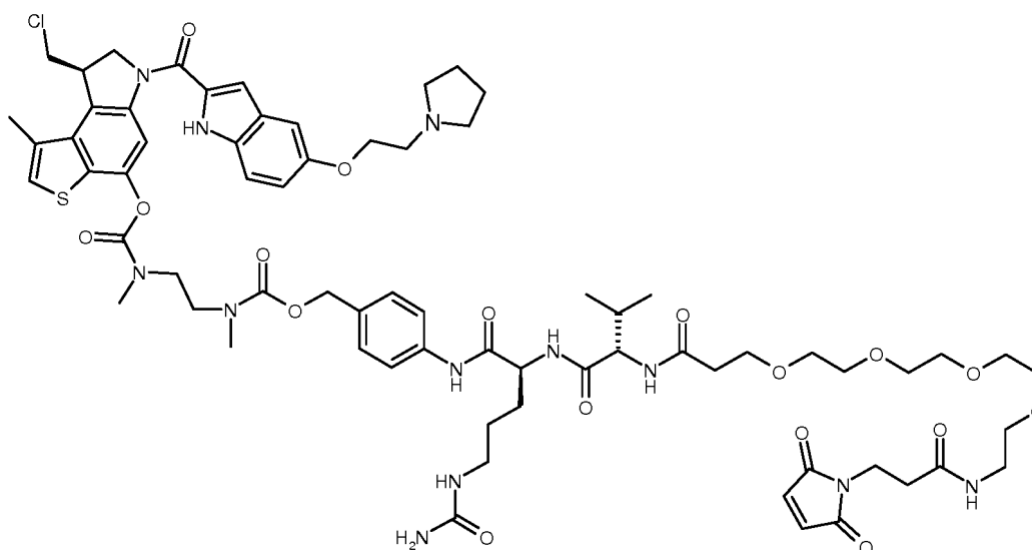
N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-(((2-(((8*R*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}carbonil)amino]-1*H*-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 3b)



N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-(((2-(((8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}carbonil)amino]-1*H*-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 4b)

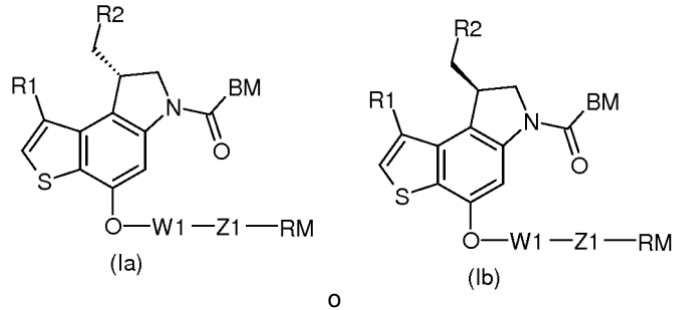


N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oi]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({{2-[[[(8*R*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitinamida (Comp. 5b)



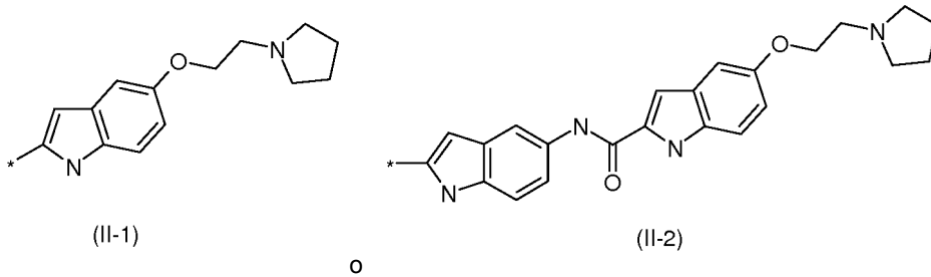
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de derivados de tieno-indol de fórmula (Ia) o (Ib):

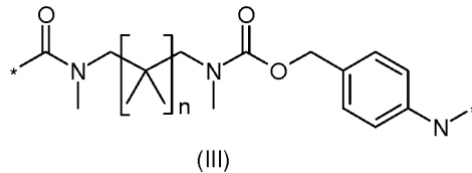


en la que:

- 5 R1 es hidrógeno o alquilo C1-C6 lineal o ramificado;
 R2 es un grupo saliente seleccionado entre grupos halógeno y sulfonato;
 BM es una fracción de unión a ADN de fórmula (II-1) o (II-2):

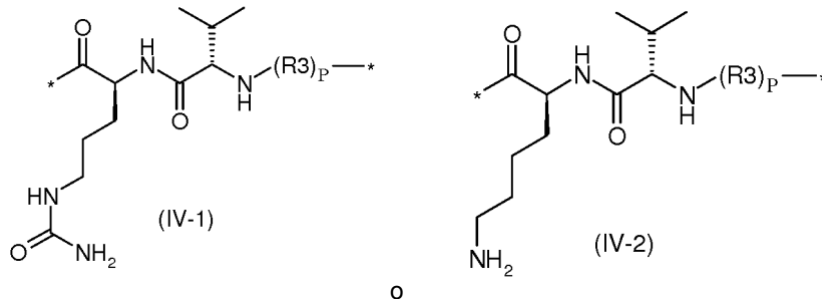


W1 es un sistema auto-inmolativo de fórmula (III):

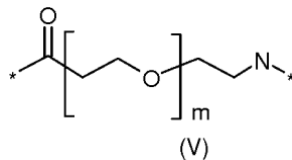


10

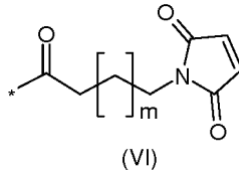
en la que n es 0 o 1;
 Z1 es un enlazador de fórmula (IV-1) o (IV-2):



en la que p es un entero entre 0 y 1 y R3 es una cadena polioxietilénica de fórmula (V):

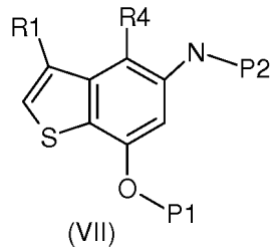


en la que m es un entero entre 0 y 5; y
RM es una fracción reactiva de fórmula (VI):

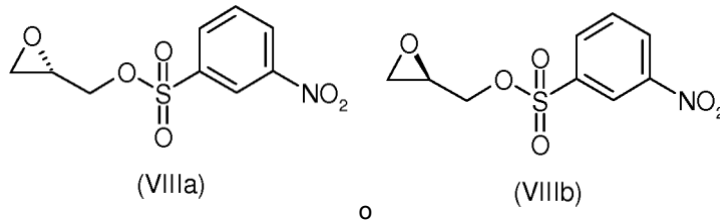


5 en la que m es como se define arriba;
comprendiendo dicho proceso las etapas siguientes:

Etapas a) alquilación de un compuesto de fórmula (VII):

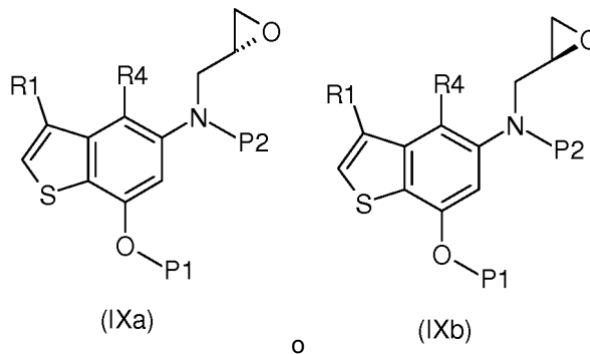


en la que R4 es halógeno, P1 es un grupo protector de hidroxilo, P2 es un grupo protector de nitrógeno y R1 es como se define arriba, con (*S*)-glicidil 3-nosilato (VIIIa) o (*R*) glicidil 3-nosilato (VIIIb):

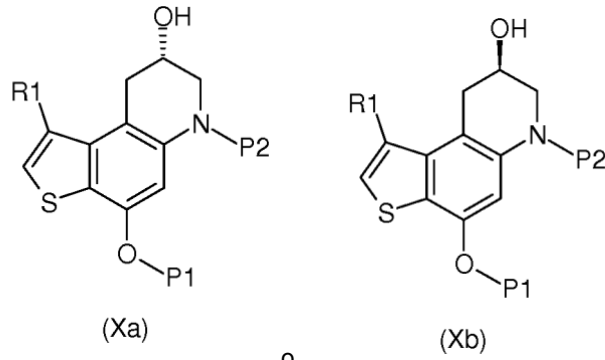


10

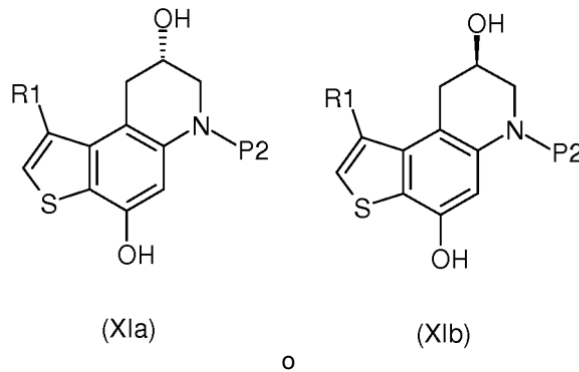
Etapas b) reacción del compuesto resultante de fórmula (IXa) o (IXb):



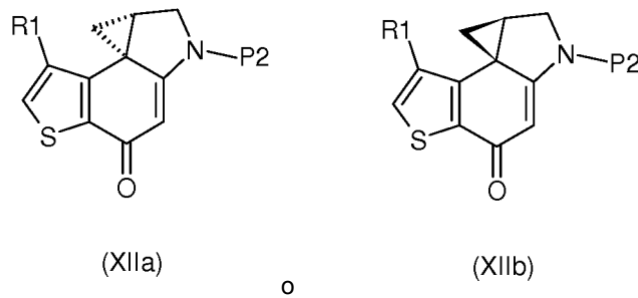
en la que R1, R4, P1 y P2 son como se define arriba, con un reactivo metalo-orgánico;
Etapas c) eliminación del grupo protector de hidroxilo P1 del compuesto resultante de fórmula (Xa) o (Xb):



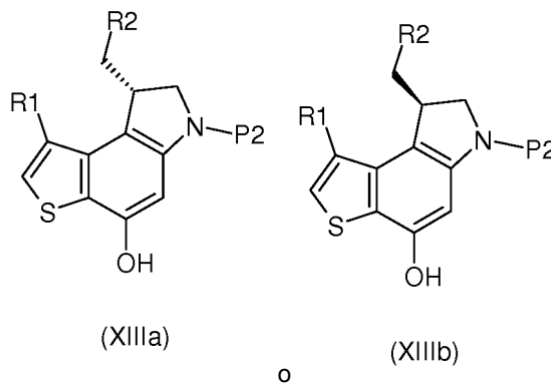
en la que R1, P1 y P2 son como se define arriba;
 Etapa d) realización de una espirociclización interna del compuesto resultante de fórmula (X1a) o (X1b):



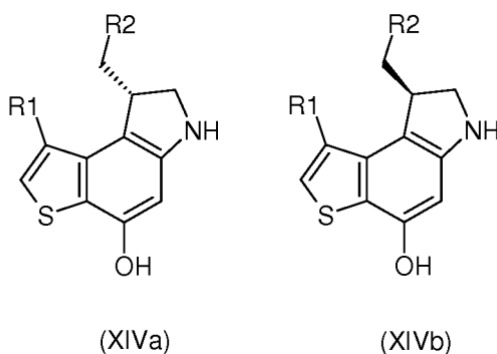
5 en la que R1 y P2 son como se define arriba;
 Etapa e) obtención de una apertura de ciclopropano regioselectiva estereocontrolada del compuesto resultante de fórmula (X11a) o (X11b)



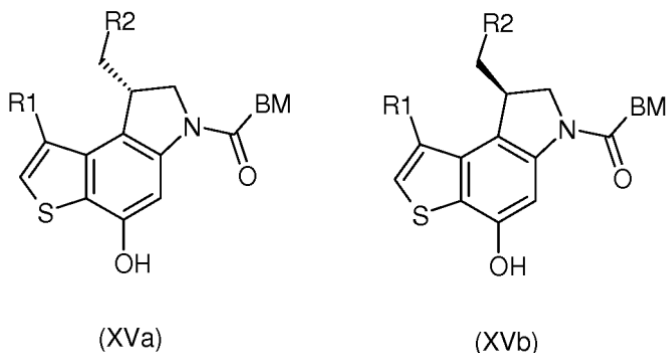
10 en la que R1 y P2 son como se define arriba, por reacción con un ácido de fórmula HR2, en la que R2 es como se define arriba;
 Etapa f) eliminación del grupo protector de nitrógeno P2 del compuesto resultante de fórmula (X111a) o (X111b)



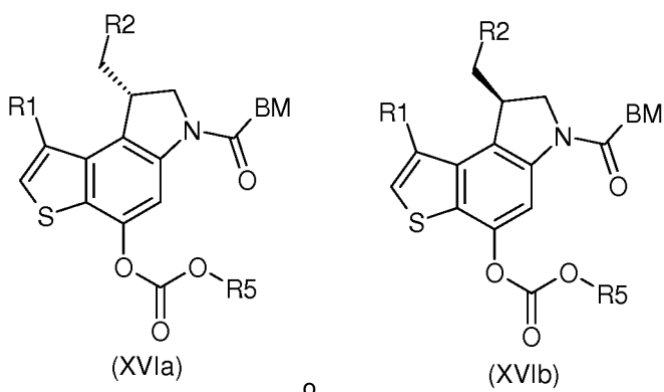
en la que R1, R2 y P2 son como se define arriba, obteniendo así el intermedio clave enantiopuro 8-(halometil)-1-alkil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol de fórmula (XIVa) o (XIVb) respectivamente



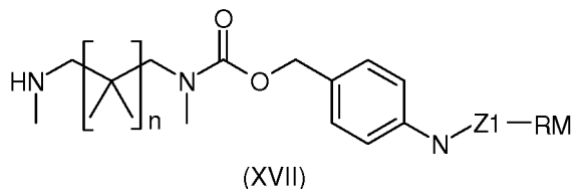
5 en la que R1 y R2 son como se define arriba;
Etapa g) acoplamiento del intermedio de fórmula (XIVa) o (XIVb) con el residuo ácido BM-COOH, obteniendo así el intermedio de fórmula (XVa) o (XVb) respectivamente



10 en la que BM, R1 y R2 son como se define arriba;
Etapa h) conversión del intermedio de fórmula (XVa) o (XVb) como se define en la reivindicación 1 en un derivado de carbonato de fórmula (XVIa) o (XVIb) respectivamente

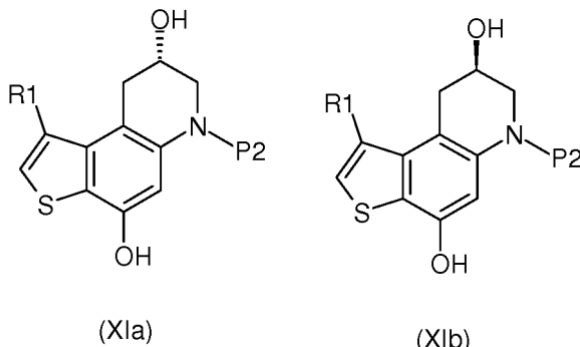


en la que BM, R1 y R2 son como se define en la reivindicación 1 y R5 es un residuo succinimídilo o 4-nitro-fenilo;
Etapa i) reacción del intermedio resultante de fórmula (XVIa) o (XVIb) con una amina de fórmula (XVII)



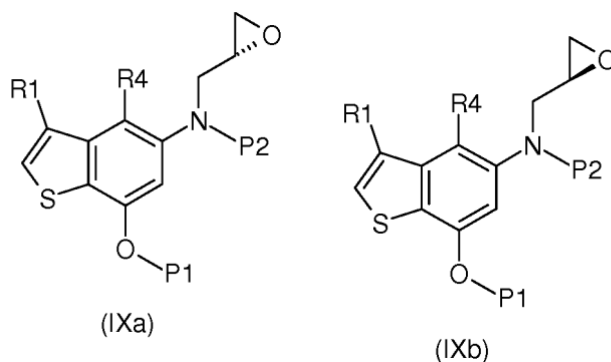
en la que n, Z1 y RM son como se define en la reivindicación 1, obteniendo así los compuestos finales de fórmula (Ia) o (Ib) como se definen en la reivindicación 1.

2. Un proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la conversión de los derivados de tieno-indol de fórmula (Ia) y (Ib) como se define en la reivindicación 1 en sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 3. Un proceso, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, para la preparación de derivados de tieno-indol de fórmula (Ia) en la que R1 es metilo y R2 es cloro.
4. Un proceso, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de derivados de tieno-indol de fórmula (Ia) en la que BM es una fracción de unión a ADN de fórmula (II-1) como se define en la reivindicación 1.
- 10 5. Un proceso, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de los siguientes derivados de tieno-indol de fórmula (Ia):
- N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({3-({(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-([5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6Htieno[3,2-e]indol-4-il)oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 1a);
- 15 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({3-({(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 2a);
- N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({2-({(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-([5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6Htieno[3,2-e]indol-4-il)oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 3a);
- 20 N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({2-({(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-([5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)amino]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 4a);
- N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({2-({(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 5a) y
- 25 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({2-({(8S)-8-(clorometil)-1metil-6-({5-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il)oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida (comp. 6a).
- 30 6. Un compuesto intermedio de fórmula (XIa) o (XIb):



en la que R1 y P2 son como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto intermedio de acuerdo con la reivindicación 6, en la que R1 es metilo y P2 es *tert*-butoxi carbonilo.
8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XIa) o (XIb) como se define en la reivindicación 6, comprendiendo el proceso las etapas de:
- 35 a) N-alkilación de un compuesto de fórmula (VII) como se define en la reivindicación 1 con un compuesto enantiopuro de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) para rendir respectivamente compuestos de fórmula (IXa) o (IXb), usando condiciones básicas fuertes;
- b) ciclización 6-*endo- τ* ef intramolecular de los compuestos resultantes de fórmula (IXa) o (IXb)



en la que R1, R4, P1 y P2 son como se define en la reivindicación 1, con reactivos metalo-orgánicos y c) eliminación selectiva del grupo protector hidroxilo P1, como se define en la reivindicación 1.

- 5 9. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 8, en la que el reactivo metalo-orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en *i*-PrMgCl·LiCl, *s*-Bu₂MgLi·Cl, MeMgBr, *i*-PrMgBr y EtMgBr.
10. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 8 o 9, en la que la reacción de un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) con un reactivo metalo-orgánico se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo entre -5 °C y 50 °C en un disolvente orgánico seleccionado entre THF, Et₂O, DCM y mezclas de estos.
- 10 11. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 u 8, en la que la etapa a) se lleva a cabo bajo condiciones básicas fuertes a una temperatura en el intervalo entre -10 °C y 50 °C en un disolvente orgánico seleccionado entre THF, Et₂O, DCM y mezclas de estos.
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la etapa d) se lleva a cabo con fosfinas y compuestos azoderivados a una temperatura en el intervalo entre -10 °C y 50 °C en un disolvente orgánico seleccionado entre THF, Et₂O, DCM y mezclas de estos.
- 15 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la fosfina se selecciona entre Ph₃P y Bu₃P y los compuestos azoderivados se seleccionan entre diisopropil azodicarboxilato y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la etapa e) se lleva a cabo bajo condiciones ácidas controladas a una temperatura en el intervalo entre -80 °C y 25 °C en un disolvente orgánico seleccionado entre AcOEt, Et₂O, DCM y mezclas de estos.