

MÉTODO PARA PRODUCIR SELECTIVAMENTE UN COMPUESTO AXIALMENTE QUIRAL **SENCILLO**

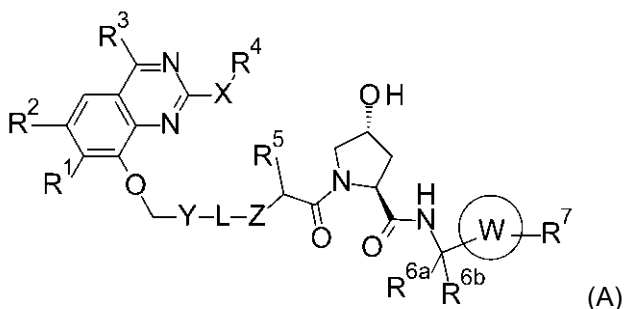
Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a métodos para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral entre compuestos que tienen quiralidad axial. Específicamente, la presente invención se refiere, por ejemplo, a un método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo entre compuestos de fórmula (I) que tienen quiralidad axial o sales de los mismos.

La presente invención también se refiere a un método para producir de manera eficiente un compuesto para usarse en un método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral, así como a un compuesto axialmente quiral obtenido mediante dicho método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral.

Antecedentes de la invención

La publicación PTL 1 (publicación internacional Núm. WO 2022/173032) describe, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (A) o una sal del mismo, como compuesto de quinazolina para inducir la degradación de una proteína KRAS mutante G12D, y un método para producir dicho compuesto.



(Para la definición de cada grupo en la fórmula, ver PTL 1.)

Listado de referencias

Literatura de patentes

PTL 1: Publicación Internacional Núm. WO 2022/173032

Breve descripción de la invención

Como se ha descrito anteriormente, la PTL 1 describe un método para producir un compuesto representado por la fórmula (A). Sin embargo, durante el proceso de producción se obtiene un compuesto con un eje de quiralidad, por lo que un intermediario de producción o un compuesto blanco pueden sintetizarse en forma de mezcla estereoisomérica. Por ejemplo, en el ejemplo de producción 11 de PTL 1, (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (3.15 g) y 6-fluoro-5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (1.92 g) se hicieron reaccionar para dar, como

isómero M, (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (1.42 g), y como el isómero P, (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (1.37 g). La proporción M:P en el ejemplo de producción 11 fue alrededor de 1:1. Incluso si se obtiene una mezcla de estereoisómeros tras la síntesis, cada estereoisómero puede aislarse mediante fraccionamiento utilizando una operación de fraccionamiento común, por ejemplo, cromatografía en columna ODS o cromatografía en columna de gel de sílice. Sin embargo, desde el punto de vista de mejorar el rendimiento del compuesto blanco y reducir el número de pasos de fraccionamiento, es más deseable establecer un método para obtener selectivamente un compuesto axialmente quiral.

Por otra parte, si se obtiene un único compuesto axialmente quiral representado por la fórmula (IIA), se puede producir eficientemente el compuesto de fórmula (A).

Además, desde el punto de vista de la reducción de costos, es deseable establecer un método sintético novedoso para el compuesto representado por la fórmula (IIA), para usarse en el método de producción selectiva de un compuesto axialmente quiral.

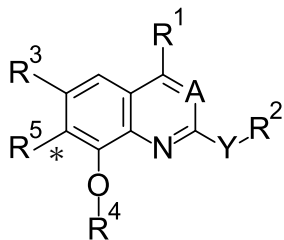
El objetivo de la presente invención es desarrollar un método de producción para obtener selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo en la síntesis de un compuesto representado por la fórmula (A).

Los inventores actuales, tras una intensa investigación, descubrieron un método para obtener de forma selectiva un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo mediante el control de la quiralidad axial utilizando un auxiliar quiral. En el transcurso del desarrollo del método anterior, los inventores actuales también descubrieron un método para producir de manera eficiente un compuesto para usarse en un método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral, así como un compuesto axialmente quiral obtenido mediante dicho método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral.

Los inventores actuales también descubrieron un método para producir un compuesto de fórmula (#1) descrito más adelante mediante la reacción de un compuesto de fórmula (#2) descrito más adelante con un reactivo de transferencia diazoica.

Sin limitarse a ello, la presente invención abarca los siguientes aspectos.

[1] Un método para producir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

en el que

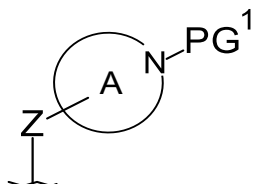
A es N o CH,

Y es un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NR}^Y-$,

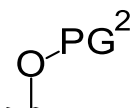
R^Y es H o un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido,

R^1 es de fórmula (IV) o (V):

5



(IV)



(V)

10 el anillo A es un heterocicloalcano puenteado opcionalmente sustituido de 7 a 9 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o un heterocicloalcano opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno,

Z es un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{N}(\text{R}^{\text{Z}1})-$,

$\text{R}^{\text{Z}1}$ es H o un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido,

15

PG^1 es un grupo protector de NH contenido en el anillo A,

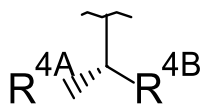
PG^2 es un grupo protector de OH,

R^2 es alquilo de C_{1-15} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

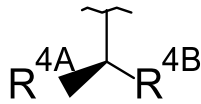
R^3 es halógeno, cicloalquilo de C_{3-6} , vinilo, o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido,

R^4 es de fórmula (VI) o (VII),

20



(VI)



(VII)

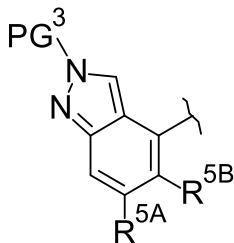
25

R^{4A} es alquilo de C_{1-3} ,

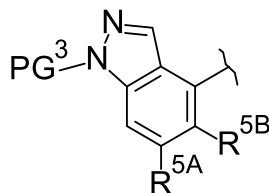
R^{4B} es naftilo, fenantrenilo, o fenilo opcionalmente sustituido,

R^5 es de fórmula (VIII) o (IX),

30



(VIII)



(IX)

35

PG^3 es un grupo protector de NH,

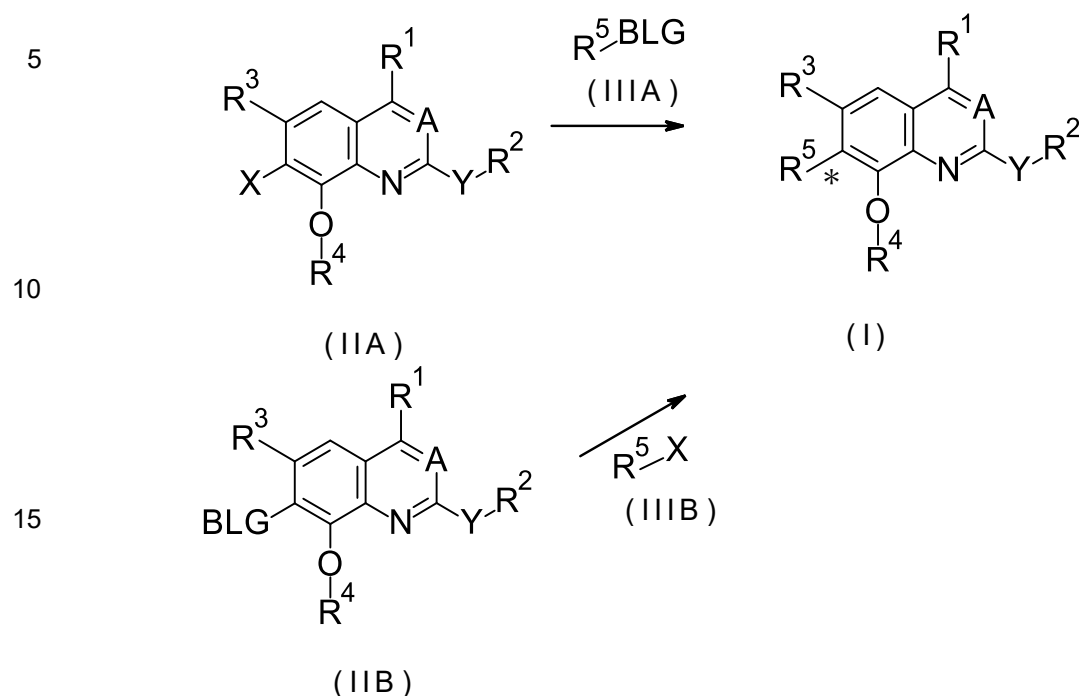
R^{5A} es H, metilo, F o Cl,

R^{5B} es Cl, metilo, etilo, o vinilo, y

* denota un eje de quiralidad,

el método que incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con un

compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo, o bien hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIIB) o una sal del mismo, para obtener el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



en el que

A, Y, R^Y, R¹, anillo A, Z, R^{Z1}, PG¹, PG², R², R³, R⁴, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, PG³, R^{5A}, R^{5B}, y * son como se definió anteriormente,

X es Cl, Br, I, un grupo metanosulfonoxilo, o un grupo p-toluenosulfonoxilo, y

BLG es un grupo ácido borónico, un grupo éster borónico, un grupo trifluoroborato o un grupo triolborato,

en el que se produce selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo entre los compuestos de fórmula (I) que tienen quiralidad axial o sales de los mismos.

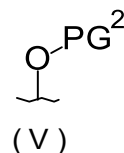
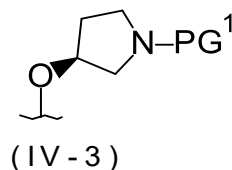
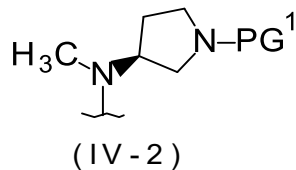
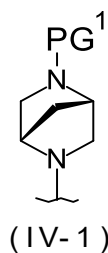
[2] El método de acuerdo con [1], que incluye la reacción del compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo.

en el que

X es Cl o Br,

Y es -O- o -S-,

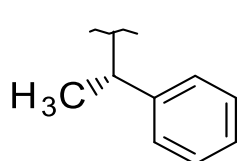
R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (IV-1), (IV-2), (IV-3) y (V):



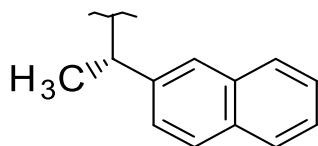
R² es tetrahidropiraniilo o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OCH₃,

R³ es ciclopropilo,

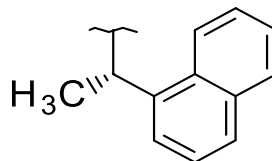
R⁴ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (VI-1), (VI-2) y (VI-3):



(VI - 1)



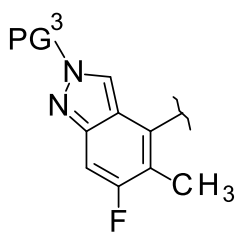
(VI - 2)



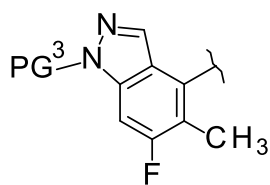
(VI - 3)

, y

R⁵ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (VIII-1) y (IX-1):



(VIII-1)



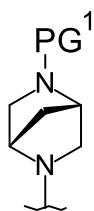
(IX - 1)

[3] El método de acuerdo con [2], que incluye la reacción del compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo.

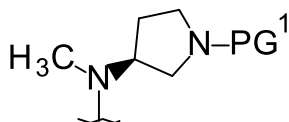
en el que

A es N,

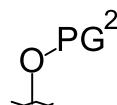
R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (IV-1), (IV-2) y (V):



(IV - 1)



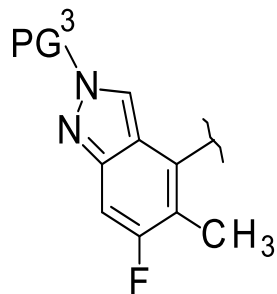
(IV - 2)



(V)

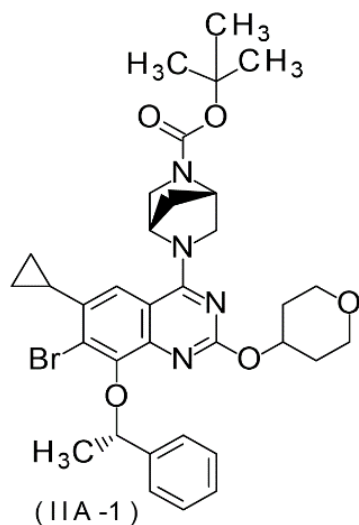
, y

R⁵ es un grupo representado por la fórmula (VIII-1).



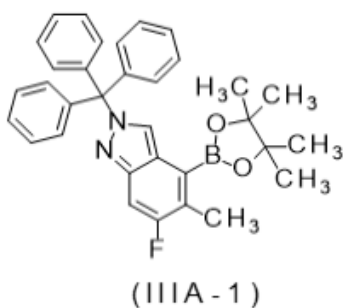
(VIII-1)

[4] El método de acuerdo con [3], en el que el compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo es un compuesto representado por la fórmula (IIA-1):

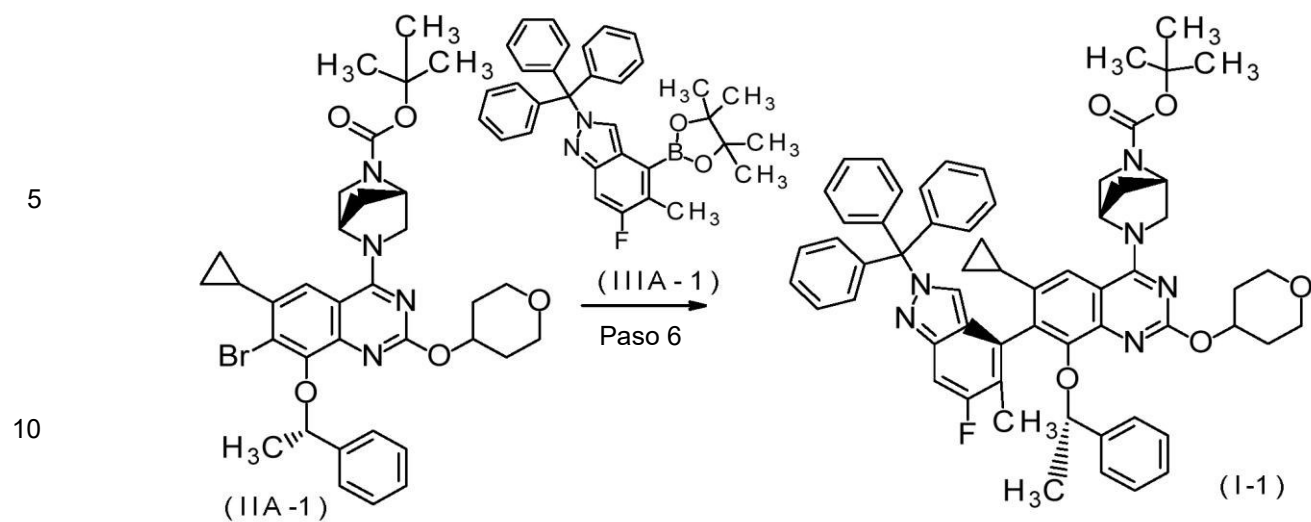


, y

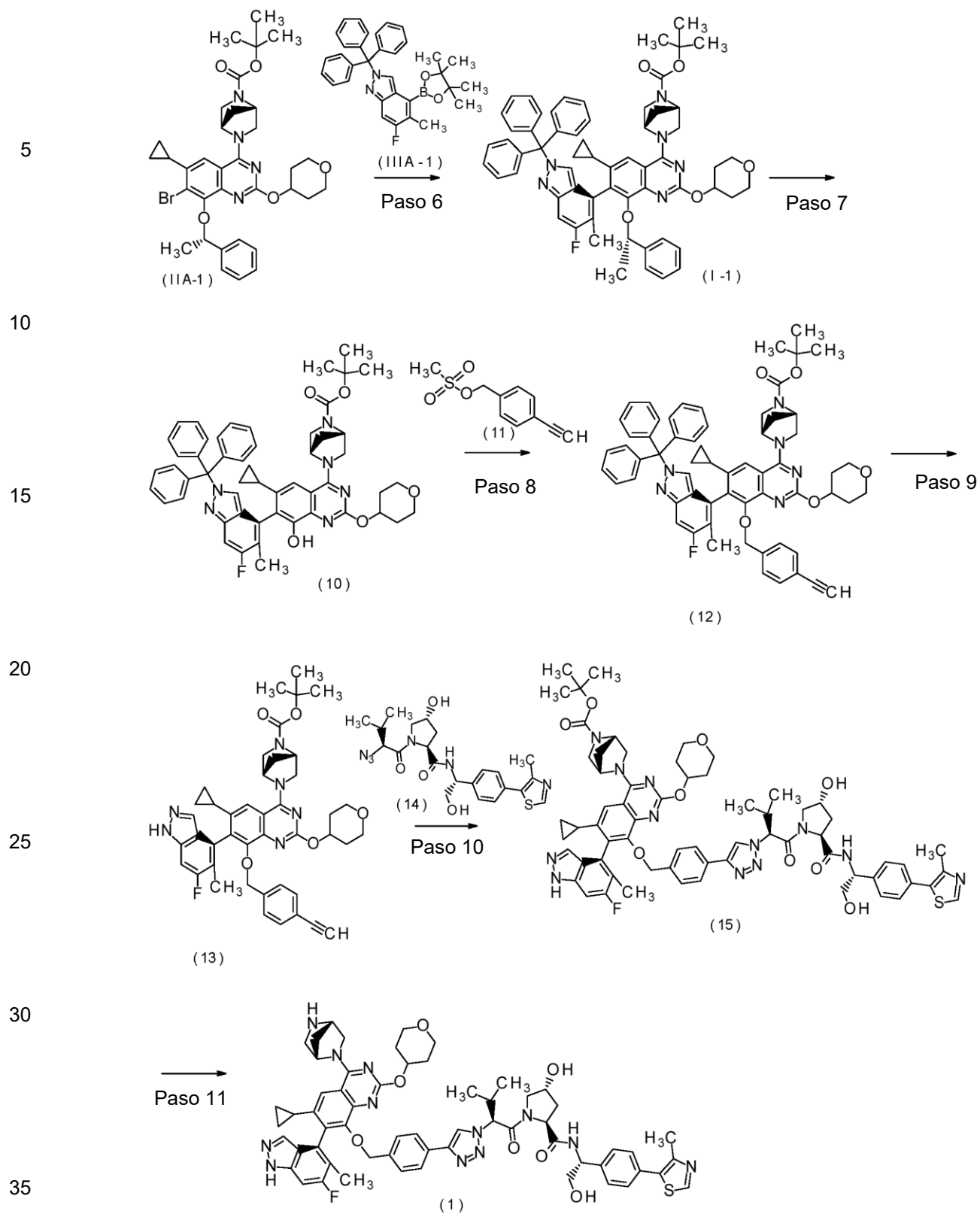
el compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo es un compuesto representado por la fórmula (IIIA-1):



el método que incluye la obtención de un compuesto representado por la fórmula (I-1) mediante el siguiente paso.



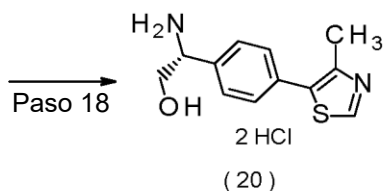
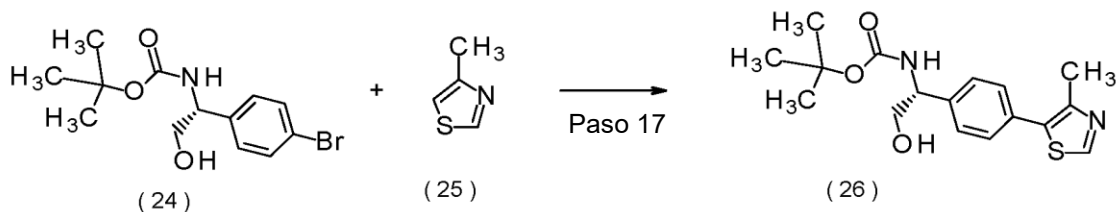
[5] El método de acuerdo con [4], que incluye la obtención del compuesto (1) o una sal del mismo mediante los siguientes pasos.



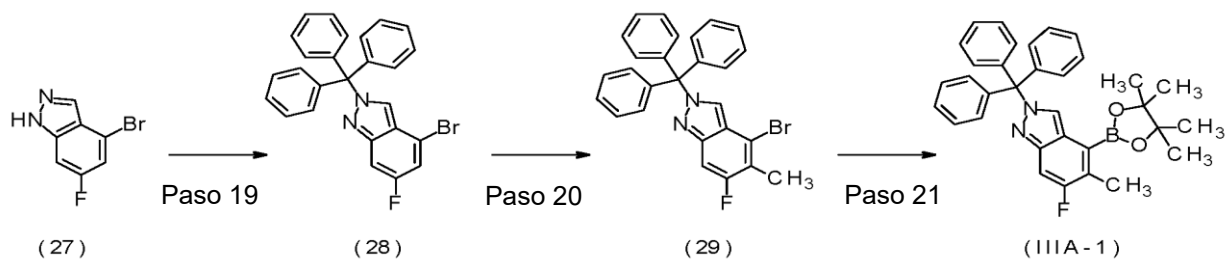
[6] El método de acuerdo con [5], que incluye la obtención del compuesto (14) a partir del compuesto (16) y el compuesto (17) mediante los siguientes pasos.



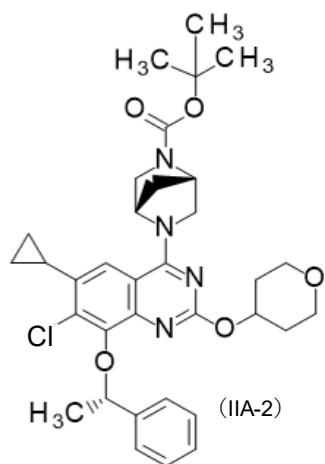
[8] El método de acuerdo con [6], que incluye la obtención del compuesto (20) a partir del compuesto (24) y el compuesto (25) mediante los siguientes pasos.



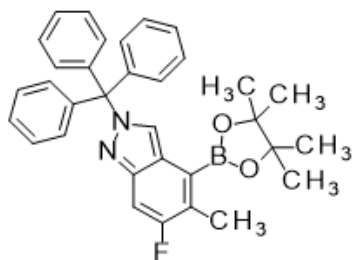
[9] El método de acuerdo con cualquiera de [4] a [8], que incluye la obtención de un compuesto de fórmula (IIIA-1) a partir del compuesto (27) mediante los siguientes pasos.



[10] El método de acuerdo con [3], en el que el compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo es un compuesto representado por la fórmula (IIA-2):

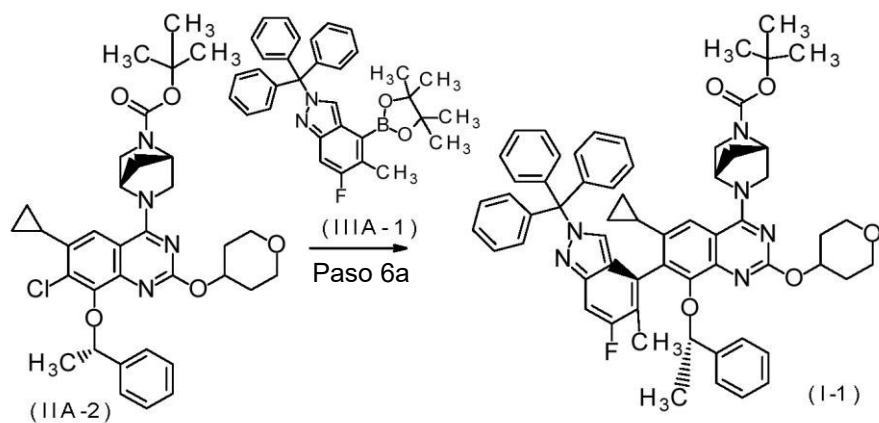


, y el compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo es un compuesto representado por la fórmula (IIIA-1):

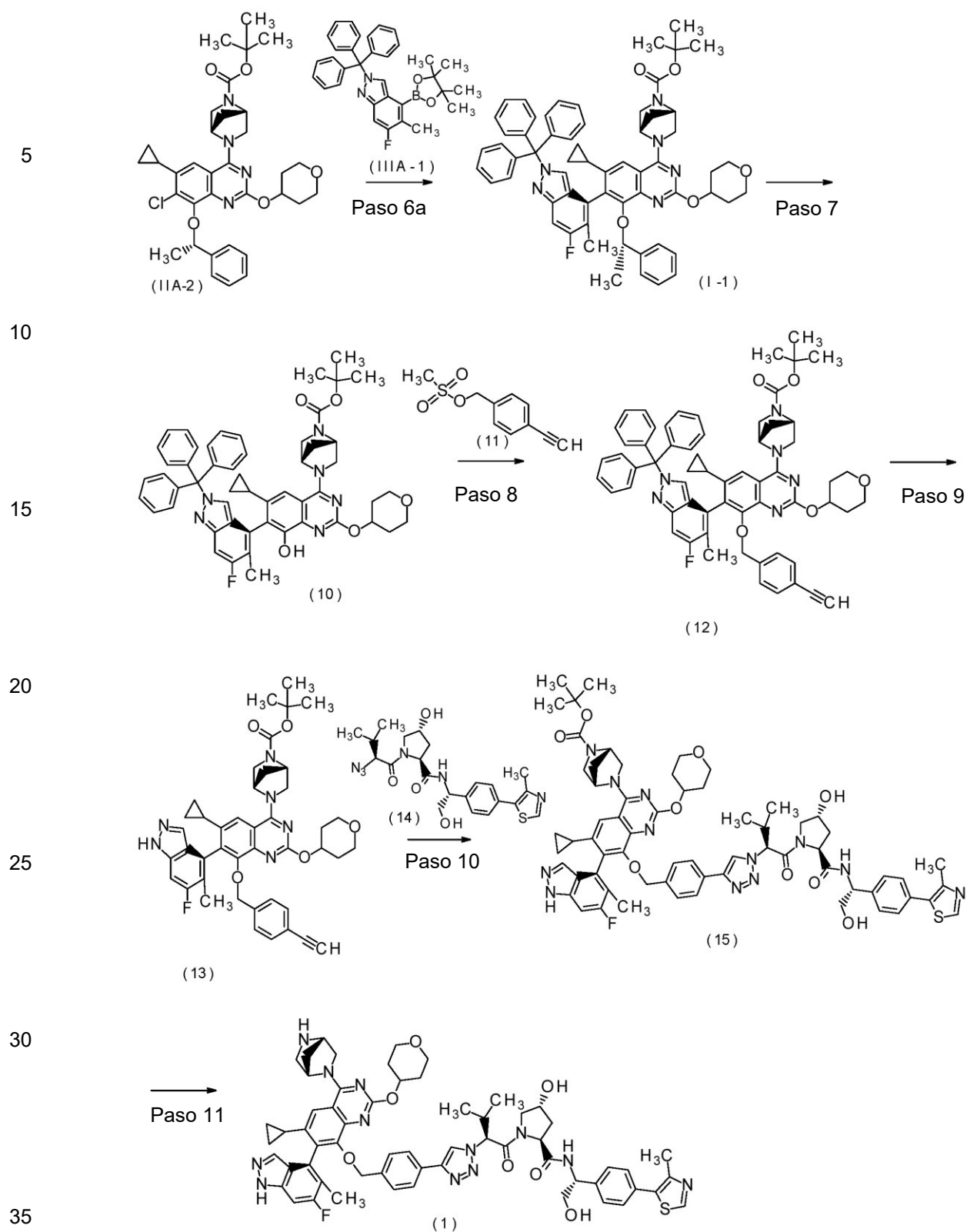


(IIIA-1)

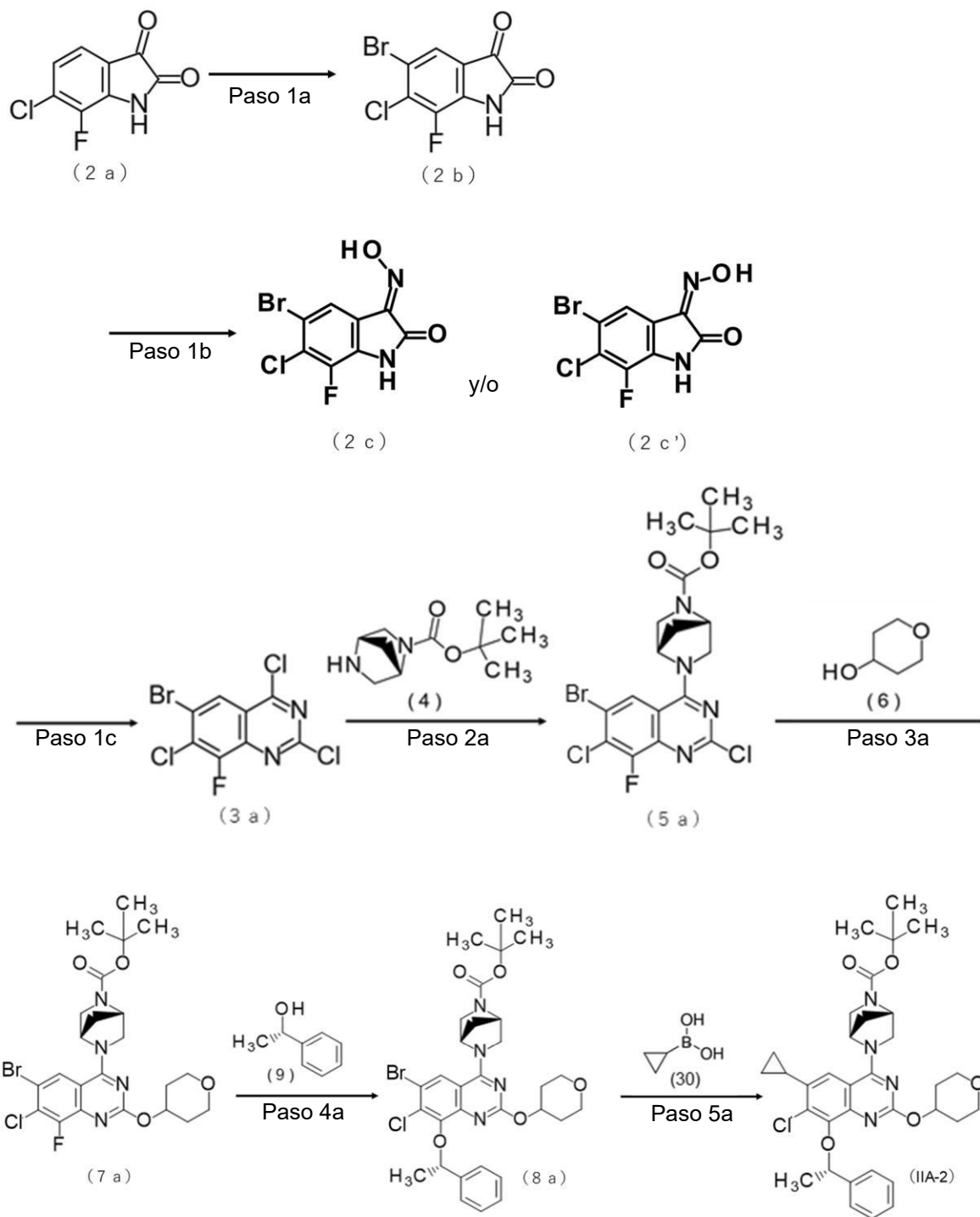
el método que incluye la obtención de un compuesto representado por la fórmula (I-1) mediante el siguiente paso.



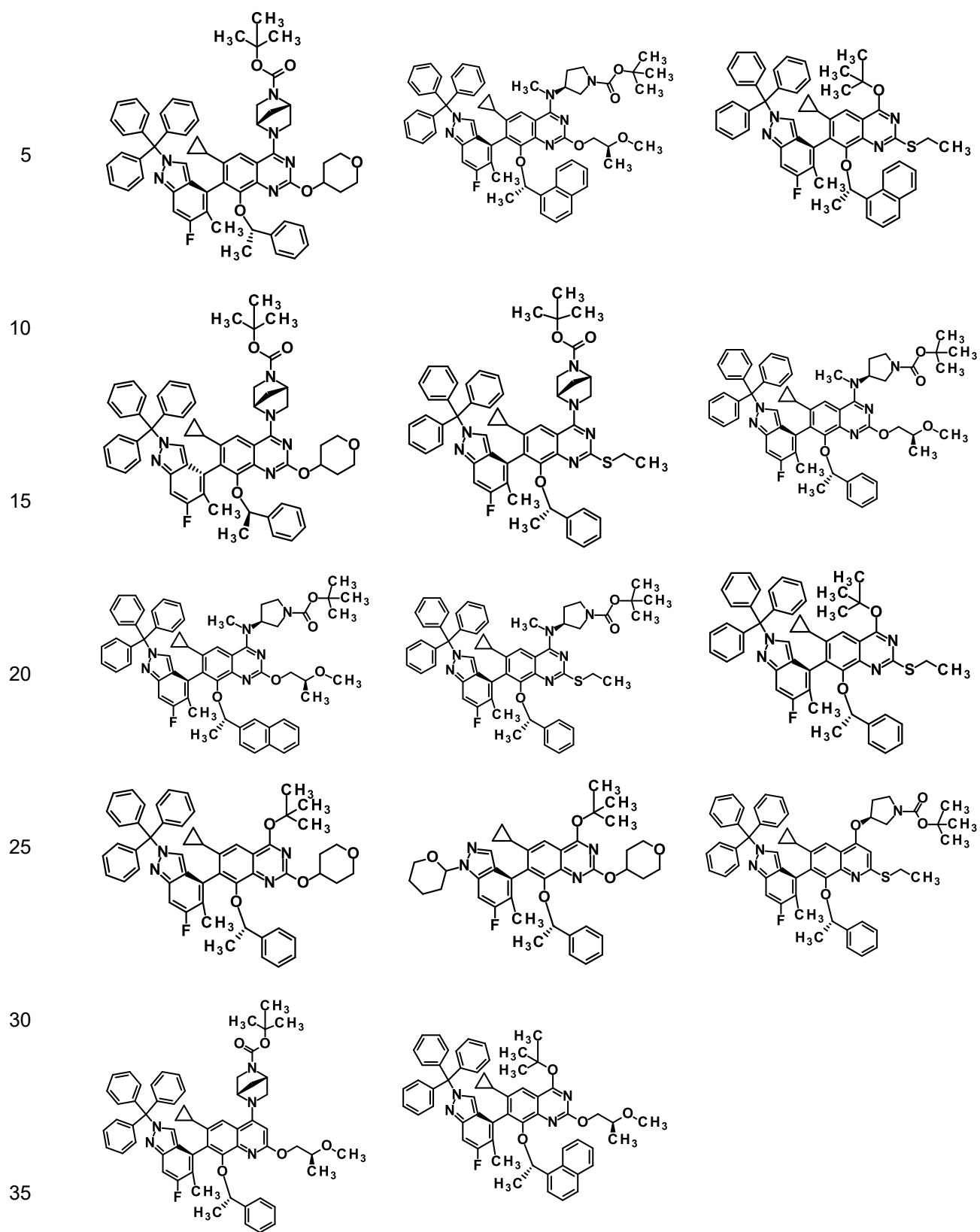
[11] El método de acuerdo con [10], que incluye la obtención del compuesto (1) o una sal del mismo mediante los siguientes pasos.



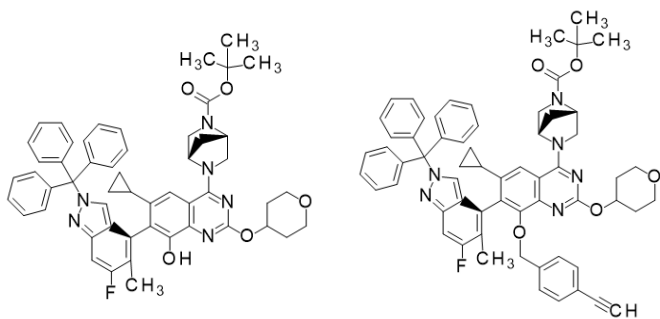
[12] El método de acuerdo con [10] o [11], que incluye la obtención del compuesto de fórmula (IIA-2) o una sal del mismo mediante los siguientes pasos.



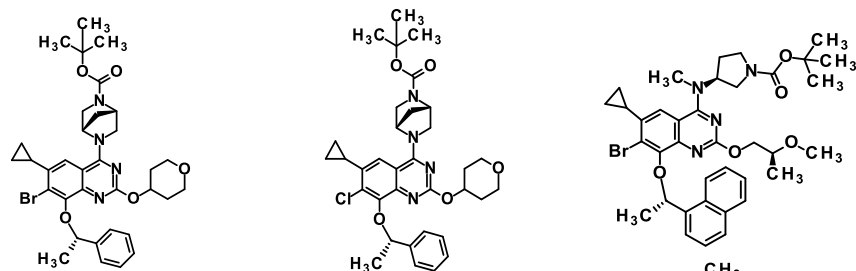
[13] Un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas o una sal del mismo.



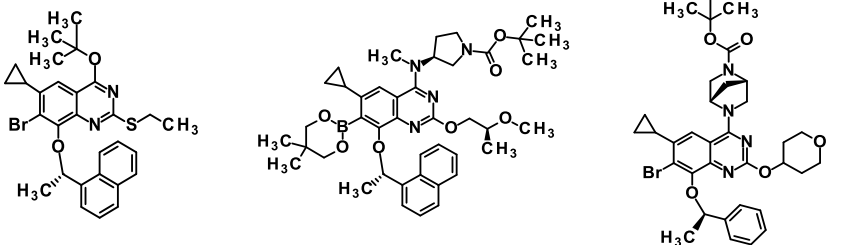
5



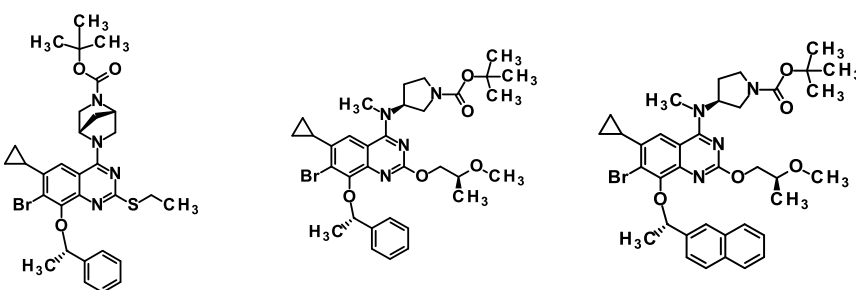
10



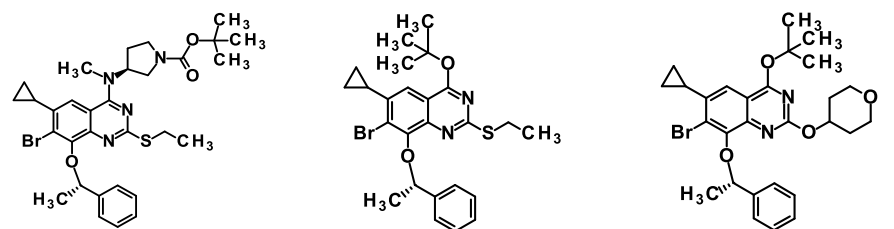
15



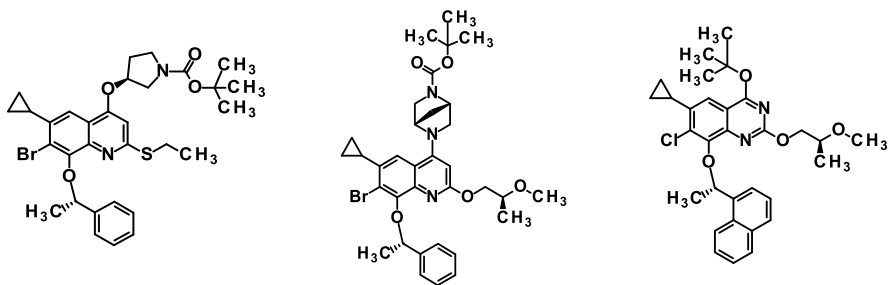
20



25



30



35

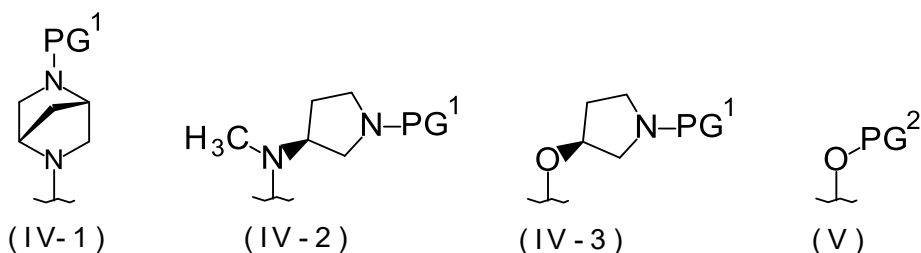
[14] El método de acuerdo con [1], que incluye
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIB) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IIIB) o una sal del mismo,

en el que

X es Cl o Br,

Y es -O- o -S-,

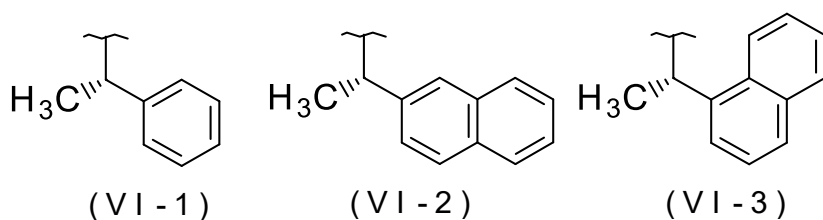
R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (IV-1), (IV-2), (IV-3) y (V):



R² es tetrahidropiraniilo o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OCH₃,

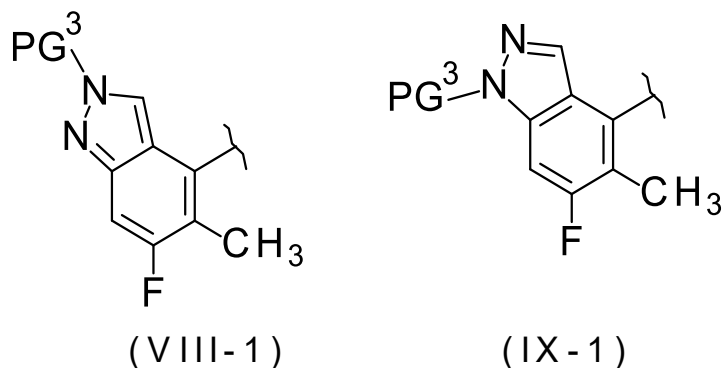
R³ es ciclopropilo,

R⁴ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (VI-1), (VI-2) y (VI-3):



, y

R⁵ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (VIII-1) y (IX-1):



[15] El método de acuerdo con [14], que incluye

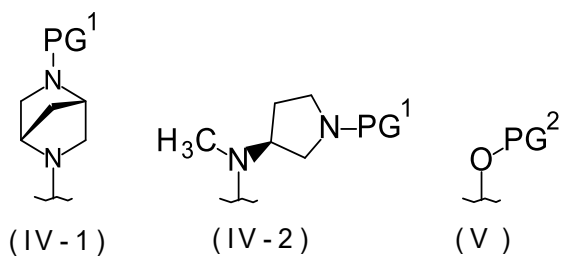
reaccionar el compuesto de fórmula (IIB) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IIIB) o

una sal del mismo,

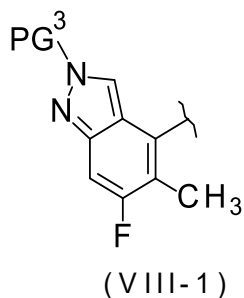
en el que

A es N,

R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (IV-1), (IV-2) y (V):



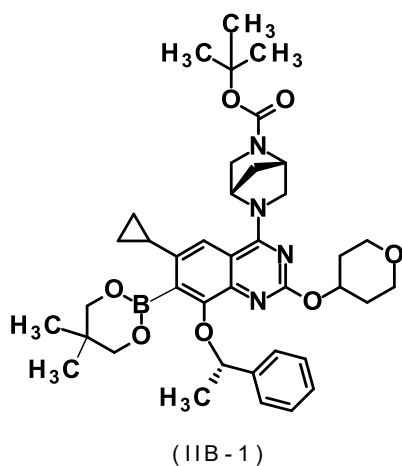
, y

R⁵ es un grupo representado por la fórmula (VIII-1).

[16] El método de acuerdo con [15], en el que

el compuesto de fórmula (IIB) o una sal del mismo es un compuesto representado por la fórmula

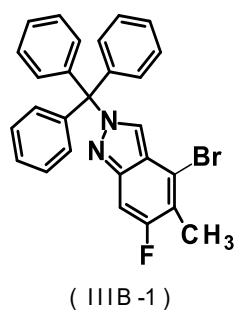
(IIB-1):



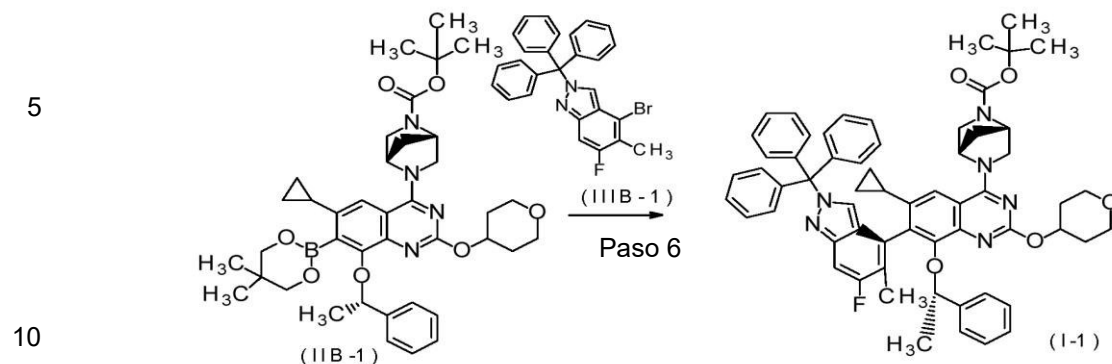
, y

el compuesto de fórmula (IIIB) o una sal del mismo es un compuesto representado por la fórmula

(IIIB-1):



el método que incluye la obtención de un compuesto representado por la fórmula (I-1) mediante el siguiente paso.



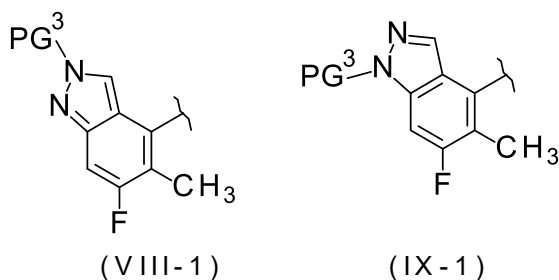
[17] El método de acuerdo con cualquiera de [1] a [4] y [14] a [16], en el que el compuesto se produce en presencia de un catalizador de paladio o un precursor de catalizador de paladio, y un ligando.

[18] El método de acuerdo con [17], en el que el compuesto se produce en presencia de una base.

[19] El método de acuerdo con [18], en el que el compuesto se produce en un disolvente inactivo para la reacción a 20 °C hasta 140 °C.

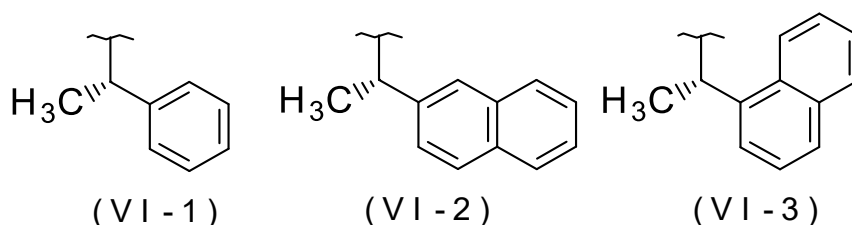
[20] El método de acuerdo con [1], que incluye reaccionar el compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo,

en el que R⁵ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (VIII-1) y (IX-1).



[21] El método de acuerdo con [20], en el que

R⁴ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (VI-1), (VI-2) y (VI-3).



[22] El método de acuerdo con [20] o [21], en el que

R³ es cicloalquilo de C₃₋₆, vinilo, o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, y

R es preferiblemente cicloalquilo de C₃₋₆.

[23] El método de acuerdo con cualquiera de [20] a [22], en el que

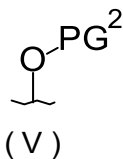
X es Cl, Br, o I, y

X es preferiblemente Cl o Br.

[24] El método de acuerdo con cualquiera de [20] a [23], en el que A es N.

[25] El método de acuerdo con cualquiera de [20] a [24], en el que

R¹ es de fórmula (V).



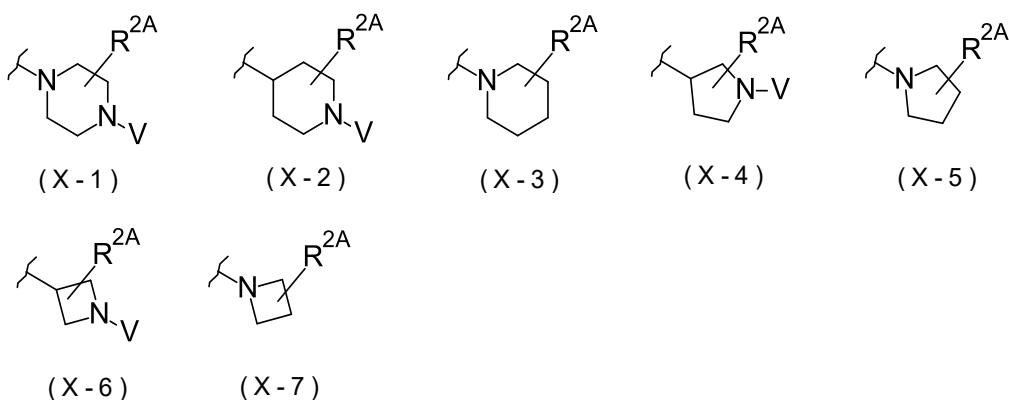
[26] El método de acuerdo con cualquiera de [20] a [25], en el que

Y es un enlace, y

R² es un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, siendo el heterocicloalquilo un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno.

[27] El método de acuerdo con [26], en el que

R² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (X-1), (X-2), (X-3), (X-4), (X-5), (X-6), y (X-7):



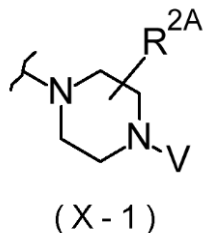
R^{2A} es H o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido,

V es PG⁴ o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, y

PG⁴ es un grupo protector de NH.

[28] El método de acuerdo con cualquiera de [20] a [27], en el que

R² es de fórmula (X-1):



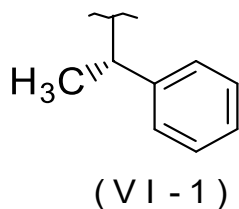
R^{2A} es H o alquilo de C₁₋₃,

V es PG⁴ o alquilo de C₁₋₃,

PG⁴ es un grupo protector de NH,

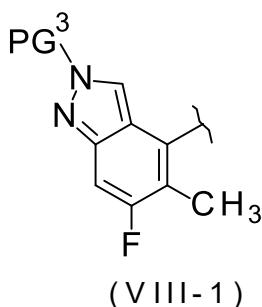
R³ es ciclopropilo,

R⁴ es de fórmula (VI-1):

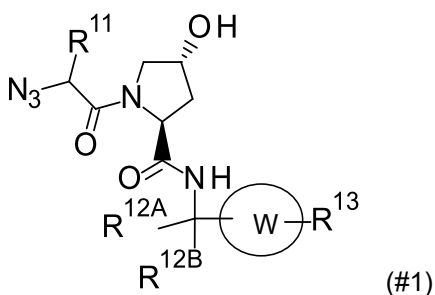


, y

R⁵ es de fórmula (VIII-1).



[29] Un método para producir un compuesto de fórmula (#1) o una sal del mismo:



en el que

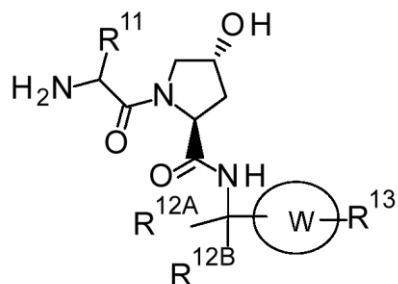
R¹¹ es alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno,

30 R^{12A} y R^{12B}, que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o R^{12A} y R^{12B}, junto con el carbono al que están unidos, forman cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno,

35 R¹³ es H; halógeno; alquilo de C₁₋₃; -SO₂CH₃; cicloalquilo de C₃₋₆; un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y

W es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno,

el método que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (#2) con un reactivo de transferencia diazoica para obtener el compuesto de fórmula (#1) o una sal del mismo:



(#2)

en el que

R^{11} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13} , y W son como se define anteriormente.

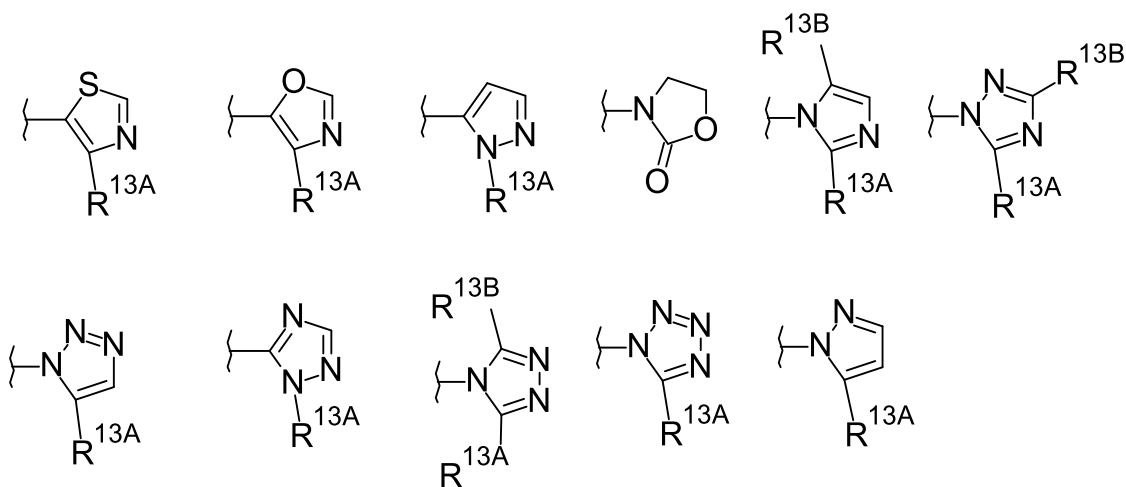
[30] El método de acuerdo con [29], excluyendo el uso de hexafluorofosfato de 2-azido-1,3-dimetilimidazolio como reactivo de transferencia diazoica.

[31] El método de acuerdo con [29] o [30], en el que

R^{11} es etilo, isopropilo, terc-butilo, o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R^{12A} y R^{12B} , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en F, OH y $N(CH_3)_2$, o R^{12A} y R^{12B} , junto con el carbono al que están unidos, forman ciclopropilo,

R^{13} es H, halógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



R^{13A} y R^{13B} , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con OH, y

W es fenilo.

[32] El método de acuerdo con cualquiera de [29] a [31], en el que

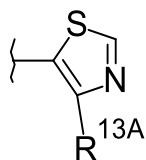
R^{11} es isopropilo,

R^{12A} es H,

R^{12B} es alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con OH,

R^{13} es un grupo a continuación,

5



R^{13A} es alquilo de C_{1-3} , y

W es fenilo.

10 [33] El método de acuerdo con cualquiera de [29] a [32], en el que el reactivo de transferencia diazoica es azida de perfluoroalquilsulfonilo.

[34] El método de acuerdo con cualquiera de [29] a [32], en el que el reactivo de transferencia diazoica es azida de nonafluorobutanosulfonilo.

[35] El método de acuerdo con cualquiera de [29] a [34], en el que se utiliza un reactivo básico.

15 [36] El método de acuerdo con cualquiera de [29] a [35], en el que se utiliza un aditivo.

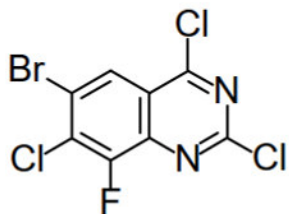
[37] El método de acuerdo con cualquiera de [29] a [36], en el que se utiliza un disolvente polar.

[38] El método de acuerdo con cualquiera de [29] a [37], en el que se lleva a cabo una reacción a una temperatura de 10 °C a 25 °C.

20 [39] El método de acuerdo con cualquiera de [1] a [28], incluyendo el método de acuerdo con cualquiera de [29] a [38] como un paso.

[40] Un compuesto de los que se define a continuación o una sal del mismo.

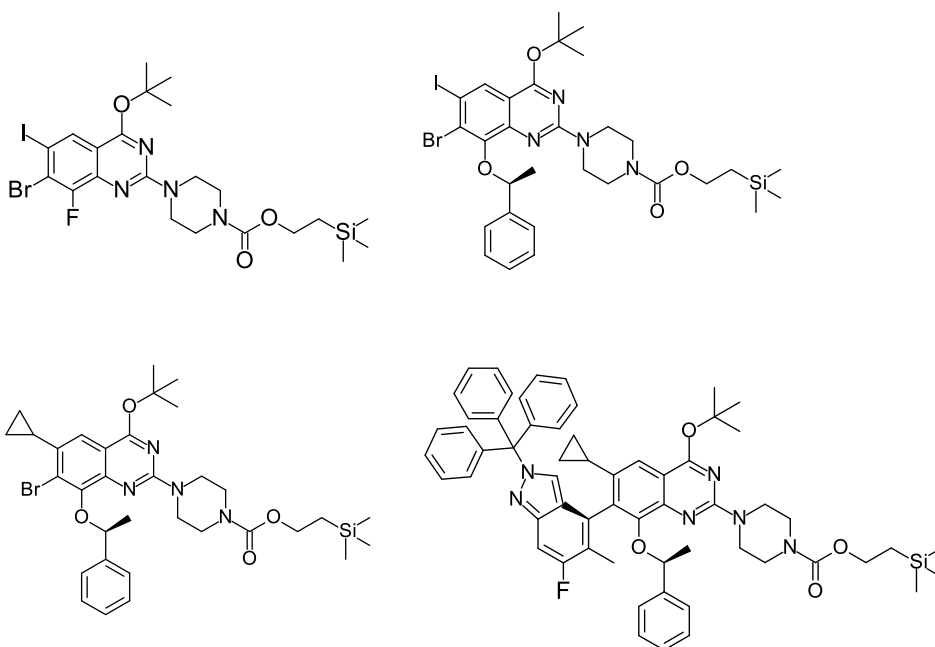
25



[41] Un compuesto de los que se define a continuación o una sal del mismo.

30

35



Efectos ventajosos de la invención

En una modalidad de la presente invención, se introduce un auxiliar quiral durante el proceso de producción, y el eje de quiralidad se puede controlar utilizando un auxiliar quiral, lo que permite la preparación selectiva de un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo. De acuerdo con la presente invención, es posible producir de manera eficiente un compuesto para usarse en el método de producción selectiva de un compuesto axialmente quiral, también es posible obtener el compuesto axialmente quiral mediante dicho método de producción selectiva de un compuesto axialmente quiral.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, es posible obtener de manera eficiente el compuesto de fórmula (#1) o una sal del mismo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (#2) con un reactivo de transferencia diazoica.

Descripción detallada de la invención

A continuación, se describe en detalle la presente invención.

1. Definición

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención, en uno de sus aspectos, se refiere a un método para obtener selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión “obtener selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo” significa que la proporción entre el isómero M y el isómero P (proporción M:P) no es 1:1, sino que se obtiene un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo en una proporción superior a la del otro compuesto axialmente quiral o una sal del mismo. En un aspecto, en el método de la presente invención, el isómero M se obtiene en una proporción superior a la del isómero P. La proporción (proporción M:P) no está especialmente limitada, pero puede ser, por ejemplo, 1.3:1 o más, 1.4:1 o más, 1.5:1 o más,

1.6:1 o más, 2:1 o más, 3:1 o más, 4:1 o más, 5:1 o más, 6:1 o más, 7:1 o más, 8:1 o más, 10:1 o más, 20:1 o más, 40:1 o más, 60:1 o más, 80:1 o más, o 90:1 o más. Cuando se obtiene un isómero M en una proporción superior a la de un isómero P, la expresión “1.3:1 o más” significa que, en relación con una unidad (en gramos o en moles) del isómero P, se obtienen 1.3 unidades o más del isómero M. Por ejemplo, en relación con 1 g de un isómero P, se obtienen 1.3 g o más de un isómero M. En la presente invención, dado que el isómero M y el isómero P tienen el mismo peso molecular, la proporción M:P expresada como proporción en gramos coincide con la proporción M:P expresada como proporción molar.

En un aspecto, en el método de la presente invención, el isómero P se obtiene en una proporción superior a la del isómero M. La proporción (proporción M:P) no está especialmente limitada, pero puede ser, por ejemplo, 1:1.3 o más, 1:1.4 o más, 1:1.5 o más, 1:1.6 o más, 1:2 o más, o 1:5 o más. Cuando se obtiene un isómero P en una proporción mayor que un isómero M, tal y como se ha descrito anteriormente, la expresión “1:1.3 o más” significa que, en relación con una unidad del isómero M, se obtienen 1.3 unidades o más del isómero P.

En un método para producir un compuesto axialmente quiral sin el uso de un auxiliar quiral, el compuesto blanco se obtiene como una mezcla de estereoisómeros con una proporción M:P alrededor de 1:1. En comparación con dicho método, el método de la presente invención es ventajoso en términos de mejora de la selectividad estereoisomérica cuando se obtiene el compuesto axialmente quiral deseado.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para producir un compuesto axialmente quiral utilizando un auxiliar quiral, por lo que se obtiene un compuesto axialmente quiral que tiene un auxiliar quiral. Los inventores actuales también descubrieron que un compuesto axialmente quiral con un auxiliar quiral es más fácil de separar y fraccionar en comparación con los compuestos sin auxiliar quiral. Específicamente, una mezcla de compuestos axialmente quirales (isómero M e isómero P) que tienen un auxiliar quiral obtenido mediante el método de producción de la presente invención puede purificarse hasta obtener un compuesto axialmente quiral de alta pureza mediante una operación sencilla, tal como la recristalización. Además, un compuesto axialmente quiral también puede purificarse con alta pureza mediante una operación de fraccionamiento común, tal como la cromatografía en columna. Por lo tanto, el método de producción de la presente invención logra tanto una mejora en el rendimiento del compuesto blanco con un estereoisomerismo predeterminado como una reducción de los pasos de separación y fraccionamiento, lo que contribuye a hacer los costos de producción inferiores.

El compuesto axialmente quiral obtenido o una sal del mismo pueden analizarse mediante un método conocido, tal como HPLC o RMN. Tener en cuenta que no hay diferencias sustanciales entre la proporción M:P calculada mediante análisis HPLC y la proporción M:P calculada mediante análisis RMN.

En la presente descripción, se emplean las condiciones de análisis HPLC que se describen a continuación. Sin embargo, las condiciones de análisis no se limitan a ello, siempre y cuando el compuesto blanco o una sal del mismo puedan separarse y analizarse. Tener en cuenta que las condiciones de análisis HPLC descritas en las tablas 2 y 3 corresponden a cualquiera de las siguientes.

<Condiciones de análisis con HPLC 1>

Columna: InfinityLab Poroshell 120 EC-C8, 2.1 × 100 mm, 2.7 μm (Agilent)

- Fase móvil: (A) Disolución acuosa de HClO_4 con pH 2.5; (B) iPrOH
 - Método de elución: B) 45 % (0 min) → 45 % (2 min) → 90 % (22 min) → 90 % (25 min)
 - Velocidad de flujo: 0.1 mL/min
 - Temperatura de columna: 40 °C
- 5 · Longitud de onda de detección: 254 nm

<Condiciones de análisis con HPLC 2>

- Columna: CORTECS C18+, 4.6 x 150 mm, 2.7 μm (Waters)
- Fase móvil: (A) 0.03 % TFA en Water/MeCN (95/5); (B) 0.03 % TFA en Water/MeCN (5/95)
- Método de elución: B) 45 % (0 min) → 70 % (8 min) → 70 % (20 min) → 95 % (21 min) → 95 %

10 (23 min)

- Velocidad de flujo: 1.0 mL/min
- Temperatura de columna: 40 °C
- Longitud de onda de detección: 210 nm

<Condiciones de análisis con HPLC 3>

- 15 · Columna: InfinityLab Poroshell 120 EC-C8, 2.1 x 100 mm, 2.7 μm (Agilent)
- Fase móvil: (A) Disolución amortiguadora acuosa de HClO_4 - NaClO_4 con pH 2.5; (B) MeOH
 - Método de elución: B) 70 % (0 min) → 99 % (30 min) → 99 % (33 min)
 - Velocidad de flujo: 0.15 mL/min
 - Temperatura de columna: 40 °C
- 20 · Longitud de onda de detección: 254 nm

<Condiciones de análisis con HPLC 4>

- Columna: Ascentis Express C18, 2.1 x 100 mm, 2.7 μm (Supelco, Sigma-Aldrich)
 - Fase móvil: (A) Disolución acuosa de HClO_4 con pH 2.5; (B) MeOH
 - Método de elución: B) 95 % (0 min) → 99 % (15 min) → 99 % (20 min)
- 25 · Velocidad de flujo: 0.2 mL/min
- Temperatura de columna: 40 °C
 - Longitud de onda de detección: 254 nm

<Condiciones de análisis con HPLC 5>

- Columna: YMC-Pack C4, 4.6 x 150 mm, 3 μm (YMC)
- 30 · Fase móvil: (A) pH 7, disolución amortiguadora de fosfato 10 mM/MeCN (95/5); (B) MeCN
- Método de elución: B) 0 % (0 min) → 79 % (10 min) → 79 % (25 min)
 - Velocidad de flujo: 1.5 mL/min
 - Temperatura de columna: 40 °C
 - Longitud de onda de detección: 220 nm

35 <Condiciones de análisis con HPLC 6>

- Columna: ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18, 2.1 x 50 mm, 1.8 μm (Agilent)
- Fase móvil: (A) Disolución acuosa de ácido fórmico al 0.1 %; (B) Disolución de MeCN ácido fórmico al 0.1 %.

- Método de elución: B) 2 % (0 min) → 100 % (10 min)
- Velocidad de flujo: 1.0 mL/min
- Temperatura de columna: 40 °C
- Longitud de onda de detección: 254 nm

5 (Nota) Se disolvieron entre 1 y 2 mg del compuesto en MeOH, se añadió una cantidad adecuada de ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo y se agitó la mezcla varias veces para eliminar el grupo protector, tras lo cual se realizó la medición por HPLC.

<Condiciones de análisis con HPLC 7>

- Columna: InfinityLab Poroshell 120 EC-C8, 2.1 x 100 mm, 2.7 µm (Agilent)
- 10 · Fase móvil: (A) Disolución acuosa de HClO₄ con pH 2.5; (B) iPrOH
- Método de elución: B) 50 % (0 min) → 65 % (15 min) → 90 % (23 min) → 90 % (25 min)
- Velocidad de flujo: 0.1 mL/min
- Temperatura de columna: 40 °C
- Longitud de onda de detección: 254 nm

15 <Condiciones de análisis con HPLC 8>

- Columna: YMC-Pack C4, 4.6 mm x 150 mm, 3 µm (YMC)
- Fase móvil: (A) Disolución amortiguadora acuosa de K₂HPO₄ 10 mM, pH 7/MeCN (95/5); (B) MeCN
- Método de elución: B) 0 % (0 min) → 79 % (10 min) → 79 % (45 min)

- 20 · Velocidad de flujo: 1.5 mL/min
- Temperatura de columna: 40 °C
- Longitud de onda de detección: 220 nm

<Condiciones de análisis con HPLC 9>

- Columna: YMC-Pack Pro C4, 2.0 x 100 mm, 3 µm (YMC)
- 25 · Fase móvil: (A) Disolución amortiguadora acuosa de K₂HPO₄ 10 mM, pH 7/MeCN (95/5); (B) MeCN
- Método de elución: B) 74 % (0 min) → 74 % (60 min)
- Velocidad de flujo: 0.4 mL/min
- Temperatura de columna: 40 °C
- 30 · Longitud de onda de detección: 220 nm

El "alquilo de C₁₋₁₅" es alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 15 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo y pentadecilo. El alquilo de C₁₋₁₅ es n-propilo en un aspecto y etilo en otro (en lo sucesivo, el número de átomos de carbono se expresa de la misma manera).

35 El "alquilo de C₁₋₆" es alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. El alquilo de C₁₋₆ es isopropilo en un aspecto.

Del mismo modo, "alquilo de C₁₋₃" se refiere a alquilo lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de

carbono, y algunos ejemplos son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. El alquilo de C_{1-3} es n-propilo, etilo o metilo en un aspecto, n-propilo en un aspecto, etilo en un aspecto y metilo en un aspecto.

El “cicloalquilo de C_{3-6} ” se refiere al cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y algunos ejemplos son el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo. En un aspecto, el cicloalquilo de C_{3-6} es ciclopropilo.

El “heterocicloalcano” es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno como átomos formadores del anillo y que puede contener parcialmente un enlace insaturado. El átomo de azufre, como átomo formador del anillo heterocíclico saturado, puede oxidarse. En un aspecto, el “heterocicloalcano” puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno como átomos formadores de anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno. El “heterocicloalcano” puede ser un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros en un aspecto, y un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros en otro aspecto. El “heterocicloalcano” es, en un aspecto, un “heterocicloalcano de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno” y, en otro aspecto, es oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidina, pirrolidina, piperidina, oxazolidina, imidazolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina o dioxotiomorfolina, y en un aspecto es pirrolidina.

El “heterocicloalquilo” es un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno como átomos formadores del anillo y que puede contener parcialmente un enlace insaturado. En un aspecto, el “heterocicloalquilo” puede contener 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno como átomos formadores de anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno. El “heterocicloalquilo” puede ser un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros en un aspecto, y un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros en otro aspecto. El átomo de azufre, como un átomo formador del grupo heterocíclico saturado puede oxidarse opcionalmente. El “heterocicloalquilo” en un aspecto es oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o dioxotiomorfolinilo, y en un aspecto es tetrahidropiranilo o piperazinilo, y en un aspecto es tetrahidropiranilo, y en un aspecto es piperazinilo.

El “heterocicloalcano puenteado” es un anillo heterocíclico puenteado de 7 a 9 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos formadores del anillo. El “heterocicloalcano puenteado” en un aspecto es “un heterocicloalcano puenteado de 7 a 9 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno”, y es diazabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo[3.2.1]octano, diazabicyclo[3.1.1]heptano, diazabicyclo[2.2.1]heptano o diazabicyclo[3.3.1]nonano, y en un aspecto es diazabicyclo[2.2.1]heptano, y en un aspecto es 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

“Halógeno” significa F, Cl, Br e I. El halógeno en un aspecto es F, Cl o Br, en un aspecto es F o Cl, en un aspecto es F o Br, en un aspecto es F, en un aspecto es Cl y en un aspecto es Br.

El “grupo protector de OH” se refiere a un sustituyente que protege al OH de reacciones químicas específicas. El grupo protector de OH en un aspecto es un grupo terc-butilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo metoximetilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo terc-

butildimetilsililo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo trifenilmetilo, y en un aspecto es un grupo terc-butilo.

El “grupo protector de NH” se refiere a un sustituyente que protege al NH de reacciones químicas específicas. El grupo protector de NH en un aspecto es un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo, un grupo ftalilo, un grupo 2-nitrobencenosulfonilo, un grupo 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, un grupo trifenilmetilo o un grupo tetrahidropiranilo, y en un aspecto es un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo trifenilmetilo o un grupo tetrahidropiranilo, y en un aspecto es un grupo terc-butoxicarbonilo, y en un aspecto es un grupo 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, y en un aspecto es un grupo trifenilmetilo, y en un aspecto es un grupo tetrahidropiranilo.

En esta descripción, “opcionalmente sustituido” significa no estar sustituido o tener de 1 a 5 sustituyentes. En un aspecto, “opcionalmente sustituido” significa no estar sustituido o tener de 1 a 3 sustituyentes. Tenga en cuenta que cuando hay varios sustituyentes, estos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

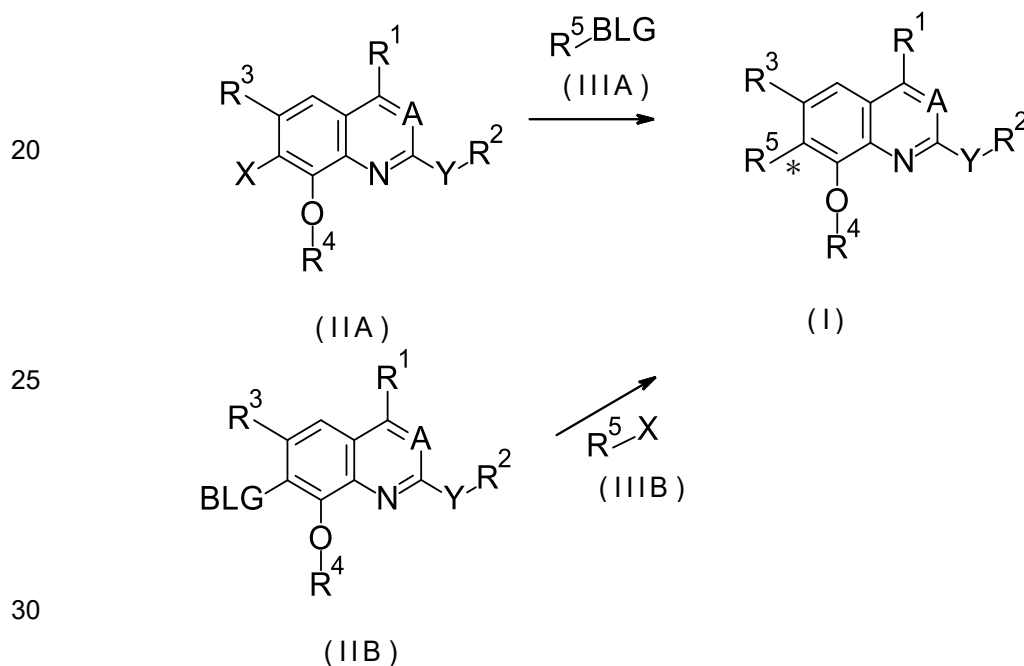
En un aspecto, los sustituyentes aceptables en “alquilo de C₁₋₁₅ opcionalmente sustituido”, “alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido”, “alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido”, “cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido”, “heterocicloalcano puenteado de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno”, “grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno”, “heterocicloalcano de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno”, “heterocicloalquilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno”, “heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno”, o “fenilo opcionalmente sustituido” son, cada uno de ellos independientemente, F, OH, OCH₃, N(CH₃)₂, alquilo de C₁₋₃, alqueno de C₂₋₃ (etenilo, 1-propenilo o 2-propenilo), alquino de C₂₋₃ (etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo), hidroximetilo, metoximetilo, difluoroetilo, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, azabicyclo[3.3.0]octanilo y grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. En un aspecto los sustituyentes son OCH₃.

Dependiendo del tipo de grupo funcional, puede ser técnicamente efectivo en la producción sustituir el grupo funcional por un grupo protector adecuado (grupo que puede reconvertirse fácilmente en el grupo funcional) durante el proceso de reacción. Entre los ejemplos de grupos protectores se incluyen los descritos en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”, 5.^a edición, John Wiley & Sons Inc., 2014, y se utiliza un grupo seleccionado adecuadamente entre los grupos protectores en función de las condiciones de reacción. Se lleva a cabo una reacción con el grupo protector introducido y, a continuación, se elimina el grupo protector, según sea necesario, con lo que se puede obtener el compuesto deseado. En la presente descripción el término “grupo protector” no está particularmente limitado, siempre y cuando logre el objetivo anterior.

En un aspecto, ejemplos del grupo protector incluyen un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo terc-butil(dimetil)sililo, un grupo (trimetilsilil)etoximetilo, un grupo acetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo benzoilo, un grupo terc-butilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo trifenilmetilo y un grupo tetrahidropiranilo.

2. Método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo mediante el control de la quiralidad axial utilizando un auxiliar quiral

La presente invención, en uno de sus aspectos, es un método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo entre compuestos de fórmula (I) que tienen quiralidad axial o sales de los mismos, el método incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo, o alternatively hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIIB) o una sal del mismo. De manera adicional, la presente invención, en uno de sus aspectos, es un método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo entre compuestos de fórmula (I) que tienen quiralidad axial o sales de los mismos, el método incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo. Tener en cuenta que * denota un eje de quiralidad.



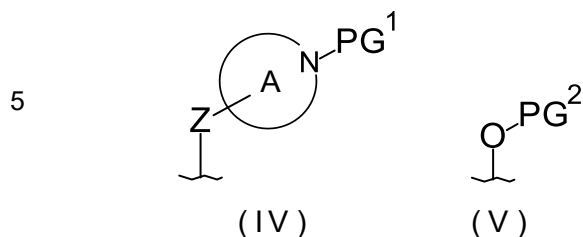
En el método, A es N o CH. En un aspecto, A es N, y en un aspecto, A es CH.

En el método, X es Cl, Br, I, un grupo metanosulfonoxilo, o un grupo p-toluenosulfonoxilo. De manera adicional, en un aspecto, X es Cl, Br o I, en un aspecto, X es Cl o Br, en un aspecto, X es Cl y en un aspecto, X es Br.

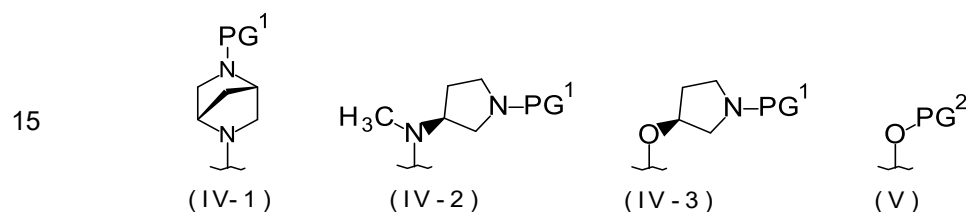
En el método, Y es un enlace, -CH₂-, -O-, -S-, -NR^Y-, -S(=O) o -SO₂-, donde R^Y es H o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido. En un aspecto, Y es un enlace, -CH₂-, -O-, -S- o -NR^Y-, donde R^Y es H o un grupo alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido. En un aspecto, Y es -O- o -S-, en un aspecto, Y es -O-, en

un aspecto, Y es -S-, y en un aspecto, Y es un enlace.

En el método, R¹ es de fórmula (IV) o (V).



10 En un aspecto, R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (IV-1), (IV-2), (IV-3) y (V). De manera adicional, en un aspecto, R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (IV-1), (IV-2) y (V), y en un aspecto, R¹ es la fórmula (IV-1). En un aspecto, R¹ es de fórmula (V).



20 En R¹, el anillo A es un heterocicloalcano puenteado de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o un heterocicloalcano de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno; Z es un enlace, -CH₂-, -O-, -S- o -N(R^{Z1})-; R^{Z1} es H o un alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido; y PG¹ es un grupo protector de NH contenido en el anillo A. Aunque su tipo no está particularmente limitado, PG¹ en un aspecto es un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo, un grupo ftalilo, un grupo 2-nitrobenzenosulfonilo, un grupo 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo o un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo. PG² es un grupo protector de OH, y su tipo no está particularmente limitado. En un aspecto, PG² es un grupo terc-butilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo metoximetilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo trifenilmetilo.

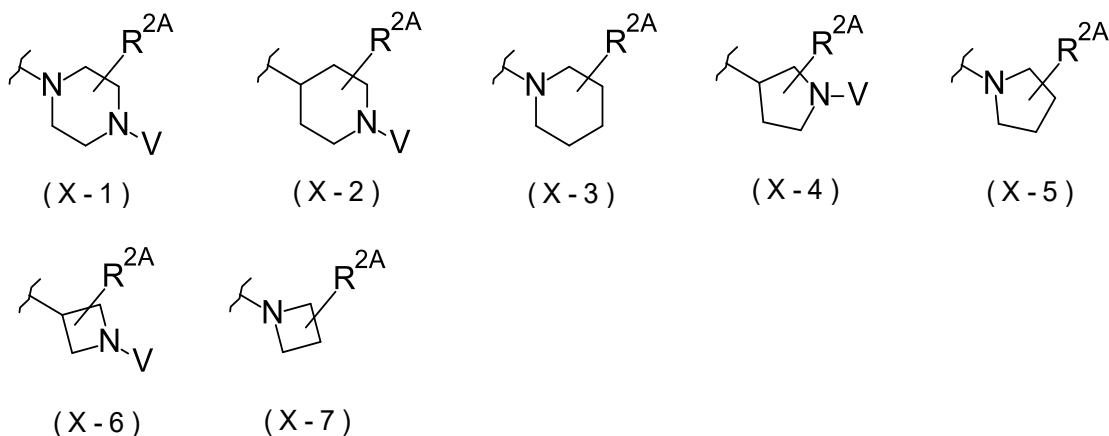
25 En el método, R² es alquilo de C₁₋₁₅ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, R² es alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido. En un aspecto, R² es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

30 En un aspecto, R² es tetrahidropiranilo, etilo o alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OCH₃, en un aspecto, R² es tetrahidropiranilo, en un aspecto, R² es etilo y en un aspecto, R² es n-propilo sustituido con -OCH₃.

35 En un aspecto, R² es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, donde el heterocicloalquilo es un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno. En un aspecto, el heterocicloalquilo de R² es un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno. En un aspecto, el heterocicloalquilo de R² es un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno. El "heterocicloalquilo opcionalmente

sustituido” debe interpretarse de acuerdo con la descripción anterior, y cada uno es independientemente uno o más seleccionado del grupo que consiste en los sustituyentes descritos anteriormente.

En un aspecto, R^2 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (X-1), (X-2), (X-3), (X-4), (X-5), (X-6), y (X-7):



15 en donde

R^{2A} es H o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido,

V es PG^4 o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido, y

PG^4 es un grupo protector de NH.

En un aspecto, R^2 es de fórmula (X-1),

20 R^{2A} es H o alquilo de C_{1-3} ,

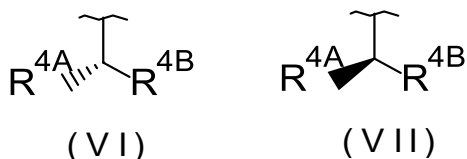
V es PG^4 o alquilo de C_{1-3} , y

PG^4 es un grupo protector de NH.

En un aspecto, PG^4 , un grupo protector de NH puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en los grupos funcionales descritos anteriormente como “grupos protectores de NH”. En un aspecto, PG^4 es un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo trifenilmetilo o un grupo tetrahidropiraniilo, y en otro aspecto, PG^4 es un grupo 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo.

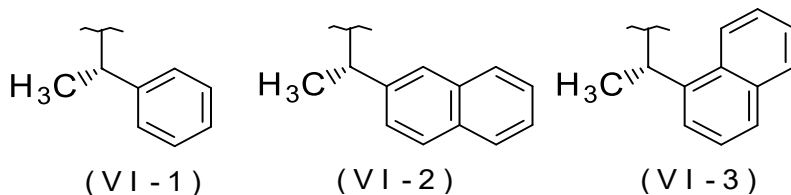
En el método, R^3 es halógeno, cicloalquilo de C_{3-6} , vinilo, o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido. En un aspecto, R^3 es cicloalquilo de C_{3-6} , y en un aspecto, R^3 es ciclopropilo.

En el método, R^4 es de fórmula (VI) o (VII).

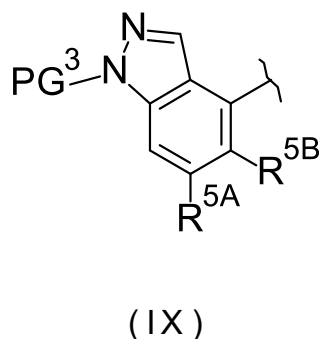
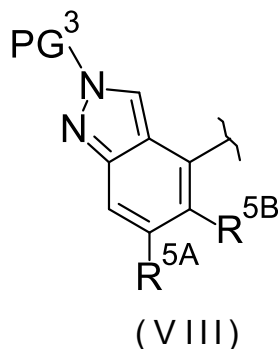


En la fórmula (VI) o (VII), R^{4A} es alquilo de C_{1-3} y R^{4B} es naftilo, fenantrenilo o fenilo opcionalmente sustituido.

En un aspecto, R^4 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas (VI-1), (VI-2) y (VI-3), y en un aspecto, R^4 es la fórmula (VI-1).

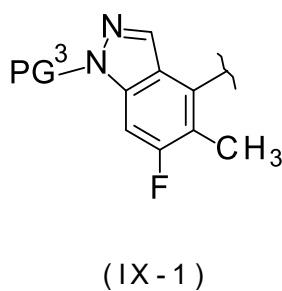
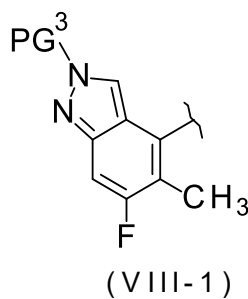


En el método, R^5 es de fórmula (VIII) o (IX).



En la fórmula (VIII) o (IX), PG^3 es un grupo protector de NH, y su tipo no está particularmente limitado. En un aspecto, PG^3 es un grupo trifenilmetilo o un grupo tetrahidropiraniolo. R^{5A} es H, metilo, F, o Cl, y R^{5B} es Cl, metilo, etilo, o vinilo.

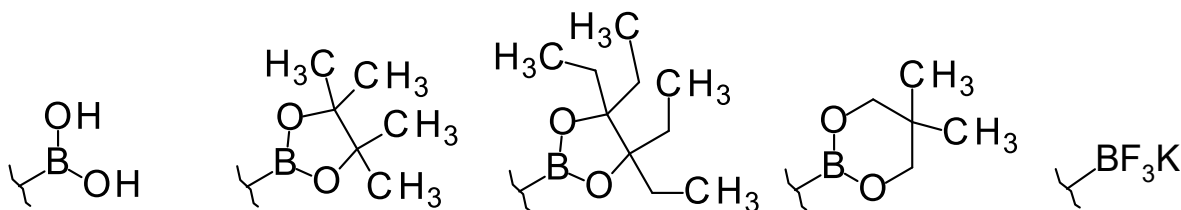
En un aspecto, R^5 es de fórmula (VIII-1) o (IX-1). En un aspecto, R^5 es de fórmula (VIII-1).



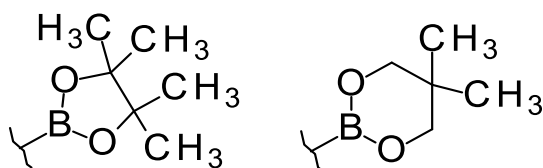
En la fórmula (VIII-1) o (IX-1), PG^3 es un grupo protector de NH, y su tipo no está particularmente limitado. En un aspecto, PG^3 es un grupo trifenilmetilo o un grupo tetrahidropiraniolo, y en un aspecto, PG^3 es un grupo trifenilmetilo.

En el método, BLG es un grupo ácido borónico, un grupo éster borónico, un grupo trifluoroborato o un grupo triolborato. En un aspecto, BLG es un grupo éster de ácido borónico y, en un aspecto, BLG es un grupo éster pinacol de ácido borónico.

En un aspecto, BLG es cualquiera de los sustituyentes que se muestran a continuación.



En un aspecto, BLG es cualquiera de los sustituyentes que se muestran a continuación.



En el método para producir selectivamente un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo entre compuestos de fórmula (I) que tienen quiralidad axial o sales de los mismos, el método incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo, las condiciones de reacción no están especialmente limitadas. En un aspecto, el método de producción incluye el uso de un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo y un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo en una cantidad equivalente o con un compuesto del mismo en una cantidad equivalente en exceso, y la agitación de la mezcla resultante en presencia de un catalizador de paladio y un ligando. En un aspecto, el método de producción incluye el uso de un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo y un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo en una cantidad equivalente o con un compuesto del mismo en una cantidad equivalente en exceso, y la agitación de la mezcla resultante en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando. En un aspecto, el método de producción incluye el uso de un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo y un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo en una cantidad equivalente o con un compuesto del mismo en una cantidad equivalente en exceso, y agitar la mezcla resultante en un disolvente inactivo para la reacción, en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando, desde temperatura ambiente hasta por debajo del reflujo con calor, de manera preferible a 20 °C hasta 140 °C. En un aspecto, el método de producción incluye el uso de un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo y un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo en una cantidad equivalente o con uno de dichos compuestos en una cantidad equivalente en exceso, y la agitación de la mezcla resultante en un disolvente inactivo para la reacción, en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando, desde temperatura ambiente hasta reflujo con calor, de manera preferible a 20 °C hasta 140 °C, generalmente durante 0.1 horas hasta 5 días.

Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen, entre otros, un hidrocarburo halogenado como el diclorometano, el 1,2-dicloroetano o el cloroformo, un hidrocarburo aromático como el benceno, el tolueno o el xileno, un éter como el éter dietílico, el THF, el DOX o el 1,2-dimetoxietano, un alcohol como el MeOH, el EtOH, iPrOH, tBuOH, alcohol amílico o 2-metil-2-butanol, DMF, DMSO, MeCN, 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, agua y una mezcla de los mismos.

Algunos ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan particularmente a, un anhídrido o hidrato de una base inorgánica, tal como hidróxido de bario, fosfato tripotásico, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Algunos ejemplos de catalizadores de paladio incluyen, pero no se limitan particularmente a, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) aducto de diclorometano, (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona/paladio (3:2), acetato de paladio(II), di-μ-clorobis(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il-C,N)dipaladio(II), bis(tri-terc-

butilfosfina)paladio y bis(dibencilidenacetona)paladio.

Algunos ejemplos del ligando incluyen, pero no se limitan particularmente a SPhos, RuPhos y DPPF.

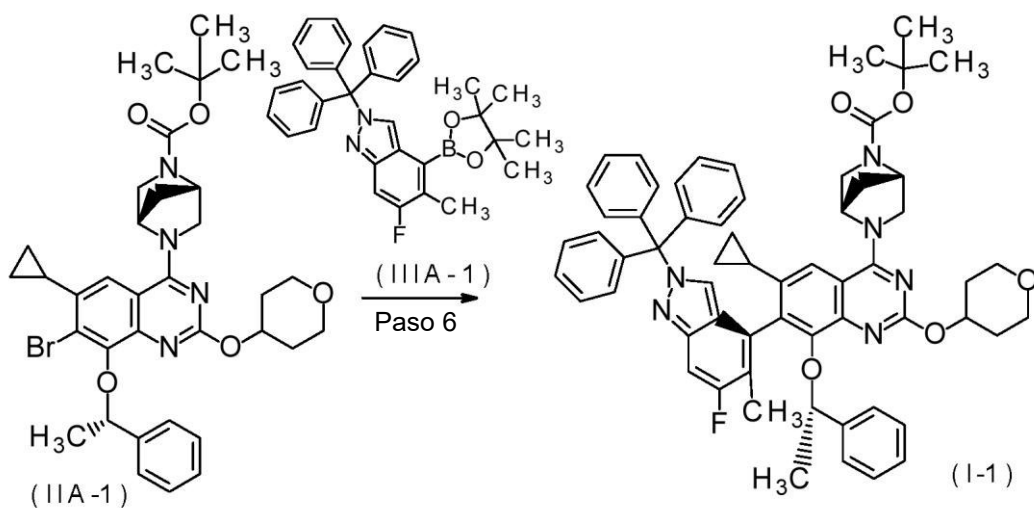
En el método de producción, también se puede utilizar un precursor de catalizador de paladio en lugar de un catalizador de paladio. Algunos ejemplos del precursor de catalizador de paladio incluyen, pero no se limitan particularmente a, precursor de catalizador de paladaciclo, tal como RuPhos Pd G3, SPhos Pd G3, RuPhos Pd G2 o SPhos Pd G2.

En un aspecto, el catalizador de paladio o precursor del catalizador de paladio es acetato de paladio (II), RuPhos Pd G3 o SPhos Pd G3. En un aspecto, el ligando es SPhos o RuPhos. En un aspecto, la base es hidróxido de bario o fosfato tripotásico. En un aspecto, el disolvente es DOX, 2-metil-2-butanol, agua o una mezcla de los mismos. En un aspecto, la temperatura de reacción es de 50 °C a 90 °C. En un aspecto, el tiempo de reacción es de 1 hora a 2 días.

Además, calentar la mezcla mediante irradiación con microondas resulta a veces ventajoso para facilitar la reacción.

Las condiciones de reacción para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIIB) o una sal del mismo tampoco están particularmente limitadas, pero la reacción puede llevarse a cabo básicamente en las mismas condiciones que las condiciones de reacción para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo y, en un aspecto, pueden utilizarse las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 23.

La presente invención, en uno de sus aspectos, es un método para producir un compuesto de fórmula (I-1) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IIA-1) como el compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IIIA-1) como el compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo. En la presente descripción, la reacción se denomina "Paso 6".



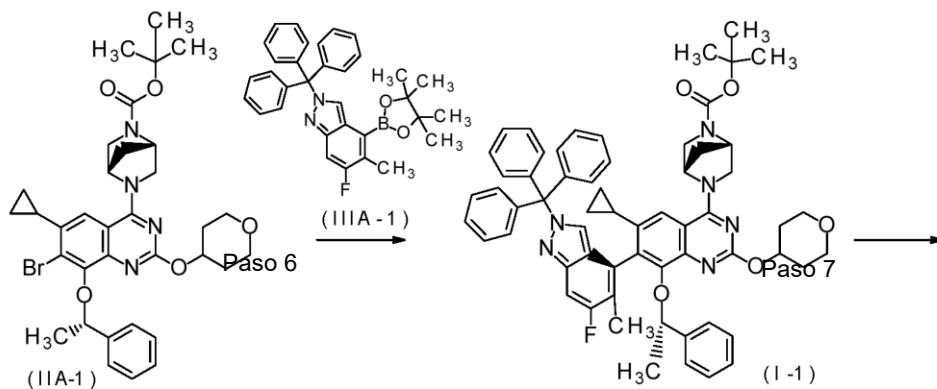
Paso 6

Como se ha descrito anteriormente, este paso es un método para producir un compuesto de fórmula (I-1) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IIA-1) con el compuesto de fórmula (IIIA-1).

Mientras la reacción continúe, las condiciones de reacción no están especialmente limitadas. En un aspecto, las condiciones de reacción son las mismas que las condiciones para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo, como se ha descrito anteriormente. En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 3 a continuación.

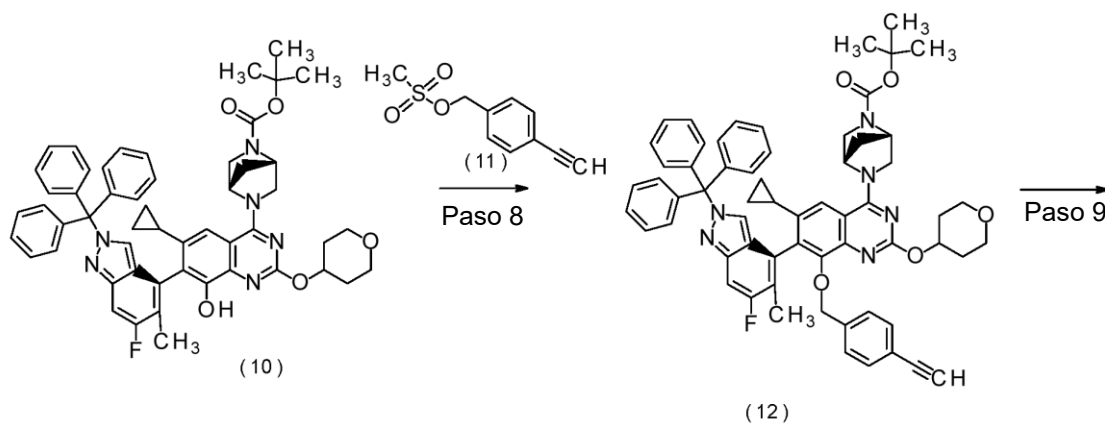
La presente invención, en uno de sus aspectos, es un método para producir un compuesto de fórmula (I-1), que incluye la obtención del compuesto de fórmula (1) a partir del compuesto de fórmula (IIA-1) y del compuesto de fórmula (IIIA-1) mediante los pasos 6 a 11 que se describen a continuación. En un aspecto, la presente invención es un método para producir un compuesto de fórmula (1) a partir del compuesto de fórmula (IIA-1) y el compuesto de fórmula (IIIA-1), el método incluye los pasos 6 a 11 descritos a continuación.

5



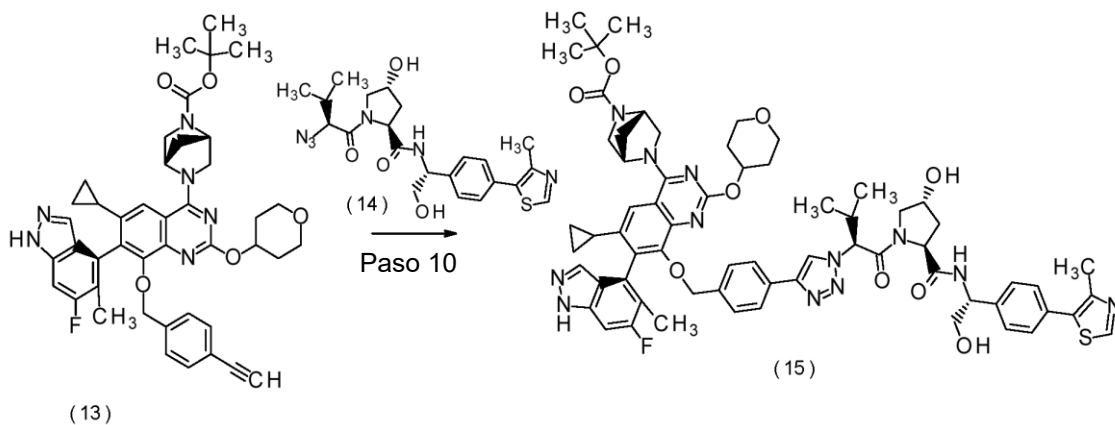
10

15



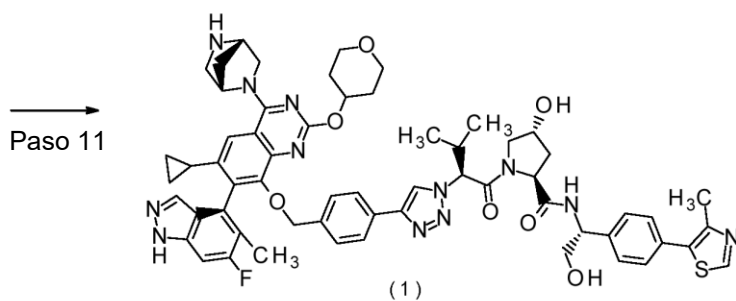
20

25



30

35



Paso 7

Este paso consiste en obtener un compuesto de fórmula (10) mediante la desprotección del compuesto de fórmula (I-1) a través de una reacción de hidrogenación catalítica. Esta reacción puede llevarse a cabo agitando el compuesto de fórmula (I-1) en una atmósfera de hidrógeno, desde presión normal hasta presión elevada, en un disolvente inactivo para la reacción, en presencia de un catalizador metálico, desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 hora a 5 días. Algunos ejemplos de disolventes son alcoholes tales como MeOH, EtOH o iPrOH, acetato de etilo, agua y mezclas de los mismos, pero el disolvente no está particularmente limitado. Como catalizador metálico, aunque no está especialmente limitado, se utiliza un catalizador de paladio o tal como Pd/C o negro de paladio. Realizar la reacción en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato ácido de sodio y carbonato de potasio, a veces resulta ventajoso para facilitar la reacción.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 4 a continuación.

Paso 8

Este paso consiste en obtener el compuesto (12) al hacer reaccionar el compuesto (10) con el compuesto (11). Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar una mezcla del compuesto (10) y el compuesto (11) en una cantidad equivalente o con un compuesto de los mismos en una cantidad equivalente en exceso, en presencia de una base, en un disolvente inactivo para la reacción, desde una temperatura inferior a la de enfriamiento hasta una temperatura inferior a la de reflujo con calor, preferiblemente a una temperatura de entre 0 °C y 80 °C, generalmente durante un periodo de tiempo de entre 0.1 horas y 5 días. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen un éter tal como el éter dietílico, THF, DOX o 1,2-dimetoxietano, DMF, DMAc y una mezcla de los mismos, pero el disolvente no está particularmente limitado. Algunos ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan particularmente a, las bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 5 a continuación.

Paso 9

Este paso consiste en eliminar el grupo protector NH (grupo trifenilmetilo) del compuesto (12) para obtener el compuesto (13).

En esta reacción, el compuesto (12) y un reactivo ácido se utilizan en una cantidad equivalente o con una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla resultante se agita en un disolvente inactivo para la reacción, desde una temperatura inferior a la de reflujo hasta una temperatura de reflujo con calor, preferiblemente a temperatura ambiente, generalmente durante 30 minutos a 1 hora. Algunos ejemplos del reactivo ácido utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, el ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico monohidratado. Algunos ejemplos de disolventes son alcoholes tales como MeOH, EtOH o iPrOH, pero el disolvente no está especialmente limitado.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 6 a continuación.

Paso 10

Este paso consiste en obtener el compuesto (15) mediante una reacción de cicloadición del compuesto (13) y el compuesto (14). En esta reacción, el compuesto (13) y el compuesto (14) se utilizan en una cantidad equivalente o con un compuesto de los mismos en una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla de los compuestos se agita de manera preferible en presencia de una sal de cobre, más preferiblemente en presencia de una sal de cobre y un reductor, en un disolvente inactivo para la reacción, o sin disolvente, desde una temperatura inferior a la de reflujo hasta una temperatura de reflujo con calor, preferiblemente entre 0 °C y 100 °C, generalmente durante 0.1 horas a 5 días. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen un éter tal como el éter dietílico, THF, DOX o 1,2-dimetoxietano, un alcohol tal como MeOH, EtOH, iPrOH, o tBuOH, agua y una mezcla de los mismos, pero el disolvente no está particularmente limitado. Algunos ejemplos de sales de cobre incluyen, pero no se limitan particularmente a, yoduro de cobre (I), sulfato de cobre (II) y trifluorometanosulfonato de cobre (II). Algunos ejemplos de reductores incluyen, pero no se limitan particularmente a, ascorbato de sodio.

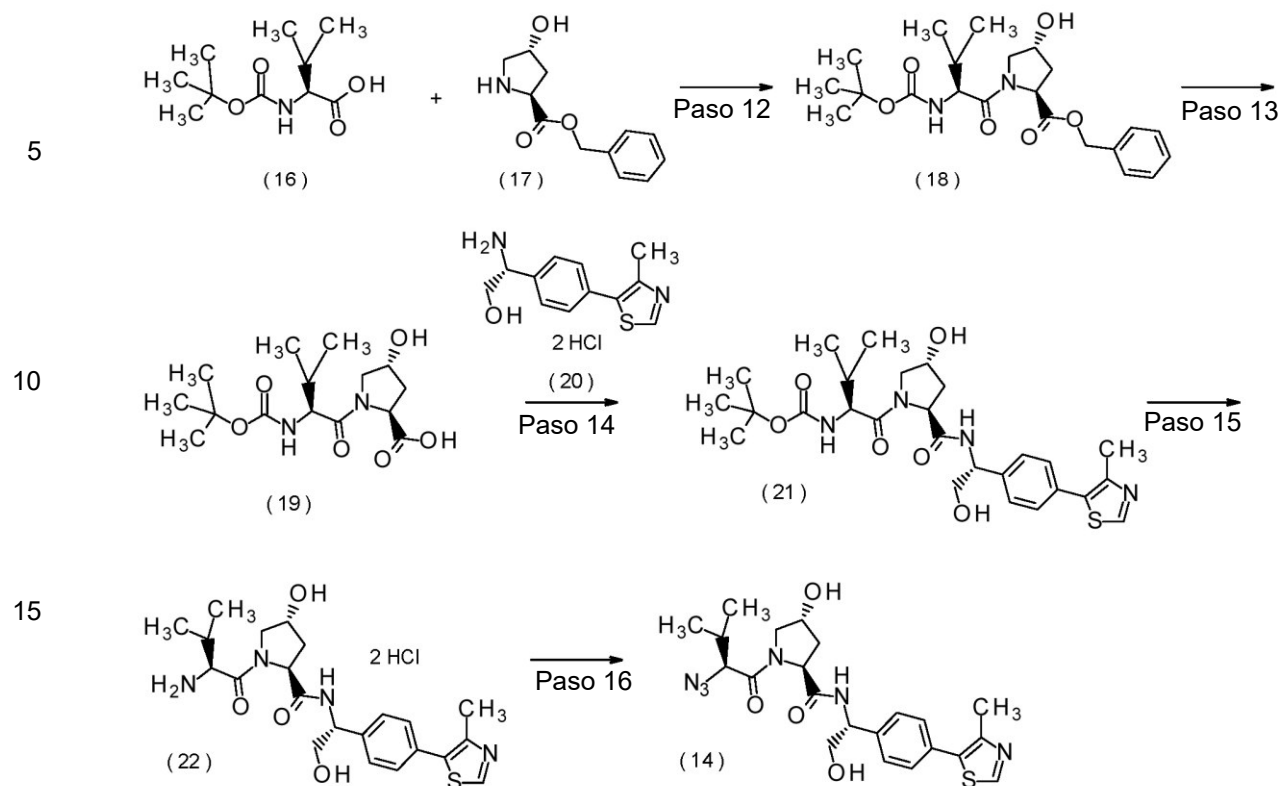
En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 11 a continuación.

Paso 11

Este paso consiste en eliminar el grupo protector NH (grupo terc-butoxicarbonilo) del compuesto (15) para obtener el compuesto (1). En esta reacción, el compuesto (15) y un reactivo ácido se utilizan en una cantidad equivalente o con una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla resultante se agita en un disolvente inactivo para la reacción, desde una temperatura inferior a la de reflujo hasta una temperatura de reflujo con calor, preferiblemente a temperatura ambiente hasta 60 °C, generalmente durante 30 minutos a 5 días. Algunos ejemplos del reactivo ácido utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, ácido metanosulfónico. Algunos ejemplos de disolventes son alcoholes tales como MeOH, EtOH, iPrOH, o tBuOH, agua y mezclas de los mismos, pero el disolvente no está particularmente limitado.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 12 a continuación.

En un aspecto, el compuesto (14), que se hace reaccionar en el paso 10, puede obtenerse a partir del compuesto (16) y el compuesto (17) mediante los pasos 12 a 16 que se describen a continuación.



Paso 12

Este paso consiste en obtener el compuesto (18) mediante una reacción de amidación del compuesto (16) y el compuesto (17). En esta reacción, el compuesto (16) y el compuesto (17) se utilizan en una cantidad equivalente o con un exceso de uno de ellos, y la mezcla de los compuestos se agita en presencia de un agente condensante, en un disolvente inactivo para la reacción, desde una temperatura inferior a la de enfriamiento hasta una temperatura inferior a la de calentamiento, preferiblemente entre -20 °C y 60 °C, generalmente durante 0.1 horas a 5 días. Algunos ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como el éter dietílico, THF, DOX o 1,2-dimetoxietano, DMF, y una mezcla de los mismos, pero el disolvente no está particularmente limitado. Algunos ejemplos del agente condensante incluyen, pero no se limitan particularmente a, HATU, y EDCI. Se prefiere algunas veces el uso de un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol) para la reacción. Realizar la reacción en presencia de una base orgánica, como TEA y DIPEA, o una base inorgánica, como carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidróxido de potasio, a veces resulta ventajoso para facilitar la reacción.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 8 a continuación.

Paso 13

Este paso consiste en obtener el compuesto (19) mediante la desprotección del compuesto (18) a través de una reacción de hidrogenación catalítica. Las condiciones de reacción son las mismas que en el paso 7.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 9 a continuación.

Paso 14

Este paso consiste en obtener el compuesto (21) mediante una reacción de amidación del compuesto (19) y el compuesto (20). Las condiciones de reacción son las mismas que en el paso 12.

Paso 15

Este paso consiste en eliminar el grupo protector NH (grupo terc-butoxicarbonilo) del compuesto (21) para obtener el compuesto (22). Esta reacción se lleva a cabo agitando el compuesto desde una temperatura inferior a la de enfriamiento hasta una temperatura inferior a la de reflujo con calor, generalmente durante un periodo de tiempo de entre 0.1 horas y 5 días. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, alcoholes tales como MeOH, EtOH, iPrOH o tBuOH, acetato de etilo y mezclas de los mismos. Sin embargo, el disolvente no está especialmente limitado. Algunos ejemplos del reactivo de desprotección incluyen, pero no se limitan particularmente a, un ácido tal como cloruro de hidrógeno (en solución DOX), cloruro de hidrógeno (en solución de acetato de etilo), ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico.

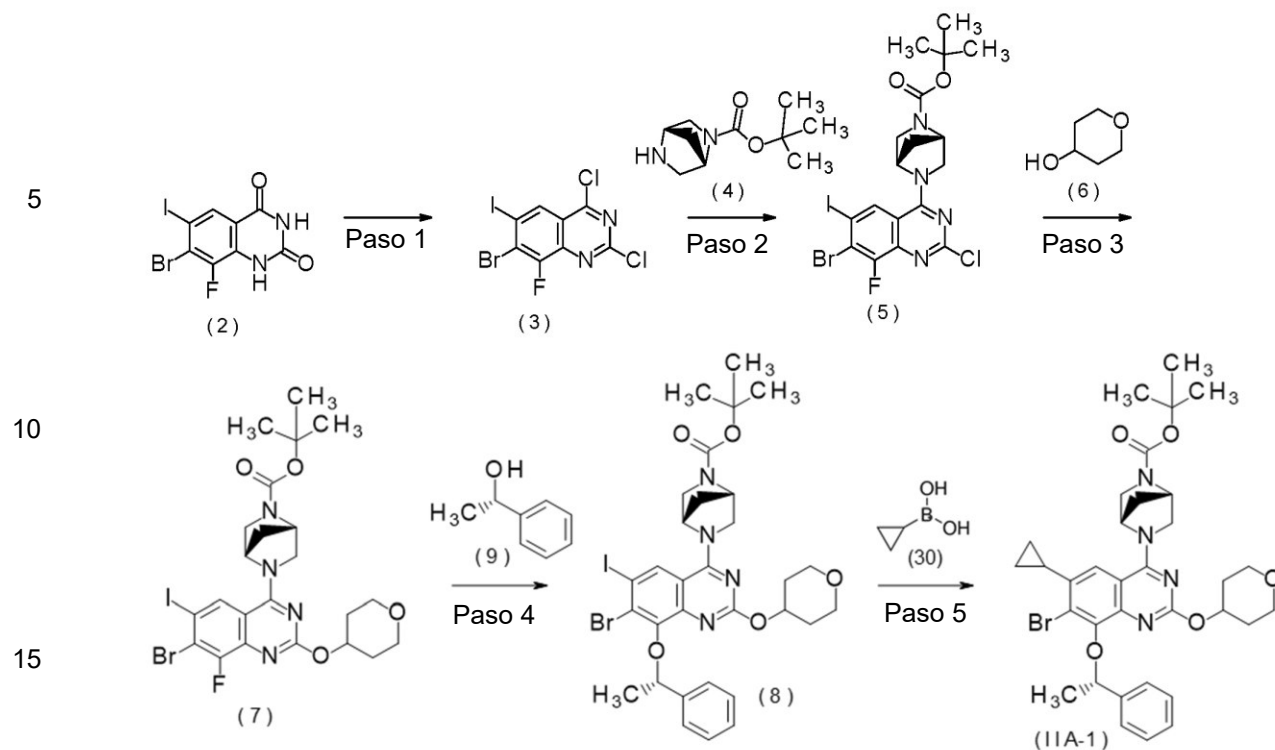
En un aspecto, las condiciones de reacción de los pasos 14 y 15 pueden emplear las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 10 a continuación.

Paso 16

Este paso consiste en obtener el compuesto (14) mediante una reacción entre el compuesto (22) y un reactivo de transferencia diazoica. En esta reacción, el compuesto (22) se trata con el reactivo de transferencia diazoica en una cantidad igual o en exceso en un disolvente inactivo para la reacción, desde una temperatura inferior a la de enfriamiento hasta una temperatura inferior a la de calentamiento, preferiblemente entre 0 °C y 50 °C, generalmente durante 0.1 horas a 3 días. Algunos ejemplos del reactivo de transferencia diazoica incluyen, pero no se limitan particularmente a, azida trifluorometanosulfonilo, azida nonafluorobutanossulfonilo tal como la 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-1-butanossulfonil azida, imidazol-1-sulfonil azida o una sal de las mismas, y ADMP. En ocasiones, resulta ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica, tal como TEA, DMAP o 2,6-lutidina, y una cantidad catalítica de una sal de cobre, tal como sulfato de cobre. Algunos ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como THF, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, un alcohol tal como MeOH, MeCN, agua y mezclas de los mismos.

En un aspecto, las condiciones de reacción del paso 16 pueden emplear las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 10 a continuación.

En un aspecto, un compuesto de fórmula (IIA-1), que se hace reaccionar en el paso 6, puede obtenerse a partir del compuesto (2) mediante los pasos 1 a 5 que se describen a continuación.



Paso 1

Este paso consiste en clorar el compuesto (2) para obtener el compuesto (3). En esta reacción, el compuesto (2) y un reactivo clorante se utilizan en una cantidad equivalente o con una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla resultante se agita en presencia de una base, en un disolvente inactivo para la reacción o sin disolvente, a reflujo con calor, de manera preferible a 90 °C a 110 °C, generalmente durante 0.1 horas a 3 días. Algunos ejemplos del reactivo clorante utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, oxícloruro de fósforo. Algunos ejemplos de bases utilizadas aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, bases orgánicas tales como TEA o DIPEA. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen DMF, pero el disolvente no está especialmente limitado.

Paso 2

Este paso consiste en obtener el compuesto (5) mediante una reacción de sustitución ipso entre el compuesto (3) y el compuesto (4). En esta reacción, el compuesto (3) y el compuesto (4) se utilizan en una cantidad equivalente o con un compuesto de los mismos en una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla de los compuestos se agita en un disolvente inactivo para la reacción, o sin disolvente, desde una temperatura inferior a la de reflujo hasta una temperatura de reflujo con calor, preferiblemente entre 0 °C y 80 °C, generalmente durante 0.1 horas a 5 días. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen, entre otros, un hidrocarburo halogenado como el diclorometano, el 1,2-dicloroetano o el cloroformo, un hidrocarburo aromático como el benceno, el tolueno o el xileno, un éter como el éter dietílico, el THF, el DOX o el 1,2-dimetoxietano, el DMF, el DMAc, el DMSO, el acetato de etilo, el MeCN y una mezcla de los mismos. DMSO, acetato de etilo, MeCN y una mezcla de los mismos. Realizar la reacción en presencia de una base orgánica, como TEA, DIPEA, NMM, DABCO o tBuOK, o una base inorgánica, como hidruro de

sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, a veces resulta ventajoso para facilitar la reacción.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en la publicación internacional Núm. WO 2022/173032.

5 Paso 3

Este paso consiste en obtener el compuesto (7) mediante una reacción de sustitución ipso entre el compuesto (5) y el compuesto (6). Las condiciones de reacción son las mismas que en el paso 2.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en la publicación internacional Núm. WO 2022/173032.

10 Paso 4

Este paso consiste en obtener el compuesto (8) mediante una reacción de sustitución ipso entre el compuesto (7) y el compuesto (9). Las condiciones de reacción son las mismas que en el paso 2.

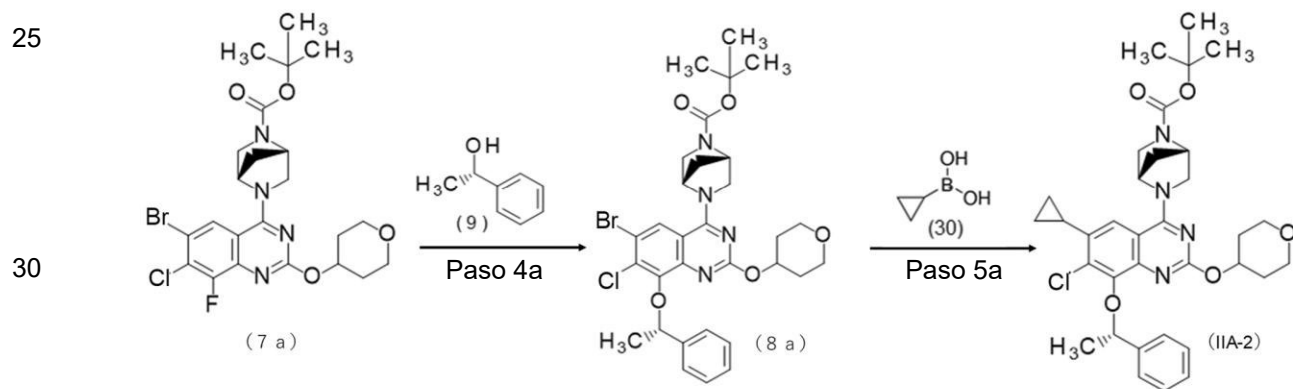
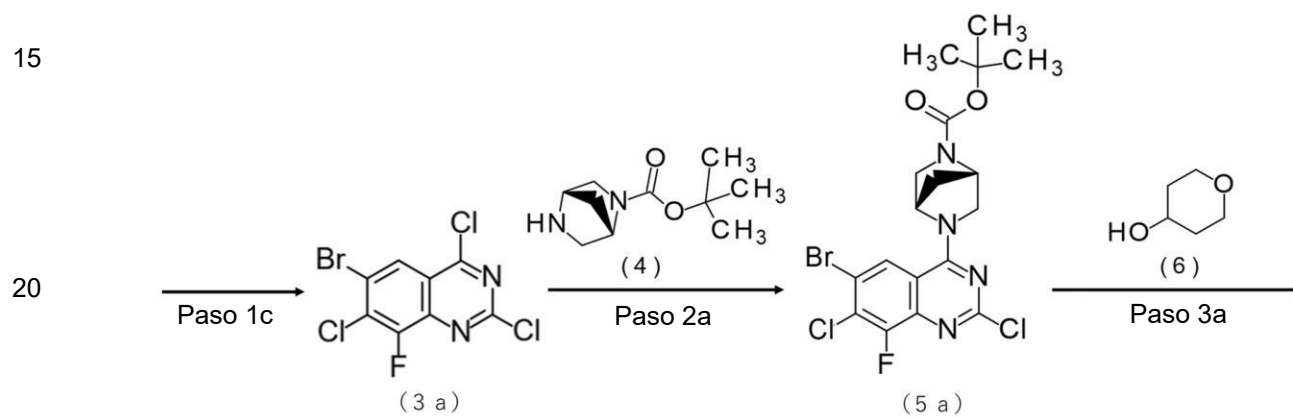
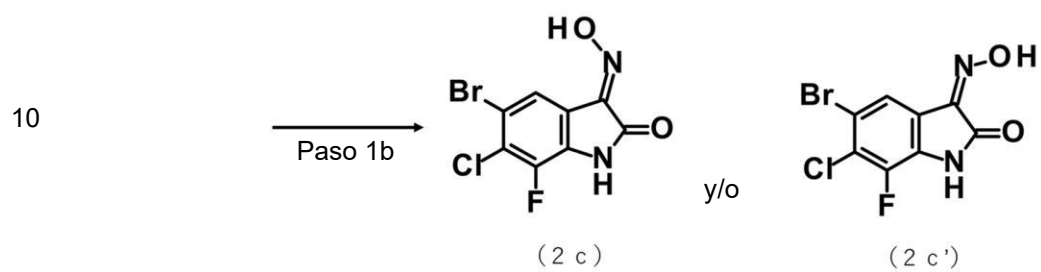
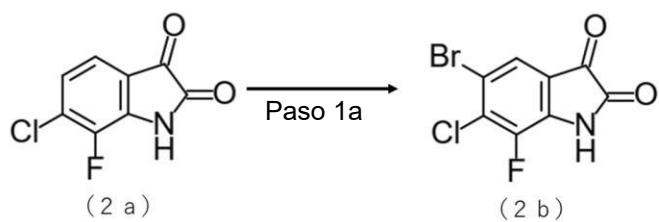
En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 1 a continuación.

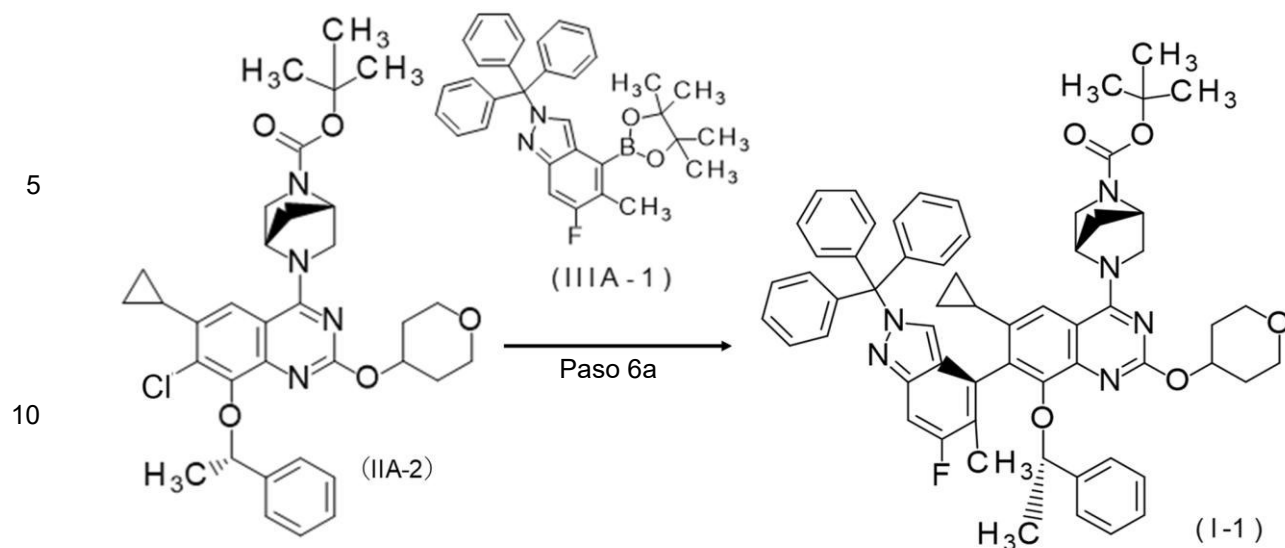
15 Paso 5

Este paso consiste en hacer reaccionar el compuesto (8) con el ácido ciclopropilborónico del compuesto (30) para obtener un compuesto de fórmula (IIA-1). En esta reacción, el compuesto (8) y el ácido ciclopropilborónico del compuesto (30) se utilizan en una cantidad equivalente o con una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla resultante se agita en un disolvente inactivo para la reacción, en presencia de una base y un catalizador de paladio, desde temperatura ambiente hasta reflujo con calor, preferiblemente a 20 °C a 140 °C, generalmente durante 0.1 horas a 5 días. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, MeCN, agua y una mezcla de los mismos. Algunos ejemplos de bases son las bases inorgánicas, tales como fosfato tripotásico, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Algunos ejemplos del catalizador de paladio incluyen, pero no se limitan particularmente a, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) aducto de diclorometano. Realizar la reacción en presencia de un ligando, tal como DPPF, a veces resulta ventajoso para facilitar el desarrollo de la reacción. Además, calentar la mezcla mediante irradiación con microondas resulta a veces ventajoso para facilitar la reacción.

En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 2 a continuación.

En un aspecto, el compuesto de fórmula (I-1) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (2a) mediante los pasos 1a a 5a para preparar un compuesto de fórmula (IIA-2), seguido del paso 6a en las mismas condiciones de reacción que en el paso 6.





Paso 1a

Este paso consiste en bromar el compuesto (2a) para obtener el compuesto (2b). En esta reacción, el compuesto (2a) y el reactivo bromante se utilizan en una cantidad equivalente o con una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla resultante se agita en presencia de un reactivo ácido, en un disolvente inactivo para la reacción, a una temperatura de entre 40 °C y 70 °C, generalmente durante un periodo de entre 1 hora y 5 días. Algunos ejemplos del reactivo bromante utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y NBS. Algunos ejemplos del reactivo ácido usados en la presente incluyen, pero no se limitan particularmente a, ácido metanosulfónico, y ácido sulfúrico. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, alcoholes tales como MeOH, EtOH, iPrOH o tBuOH, y MeCN.

En un aspecto, se pueden utilizar en el paso 1a las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 14 a continuación.

Paso 1b

Este paso consiste en oximar el compuesto (2b) para obtener el compuesto (2c) y/o el compuesto (2c'). En esta reacción, el compuesto (2b) y el clorhidrato de hidroxilamina se utilizan en una cantidad equivalente o con una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla resultante se agita en un disolvente inactivo para la reacción, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 60 °C, generalmente durante un periodo de tiempo de entre 0.5 horas y 5 días. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, alcoholes tales como MeOH, EtOH, iPrOH o tBuOH. Realizar la reacción en presencia de un aditivo, tal como acetato de sodio, a veces resulta ventajoso para facilitar el desarrollo de la reacción.

En un aspecto, se pueden utilizar en el paso 1b las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 15 a continuación.

Paso 1c

Este paso consiste en someter el compuesto (2c) y/o el compuesto (2c') a condiciones de reacción

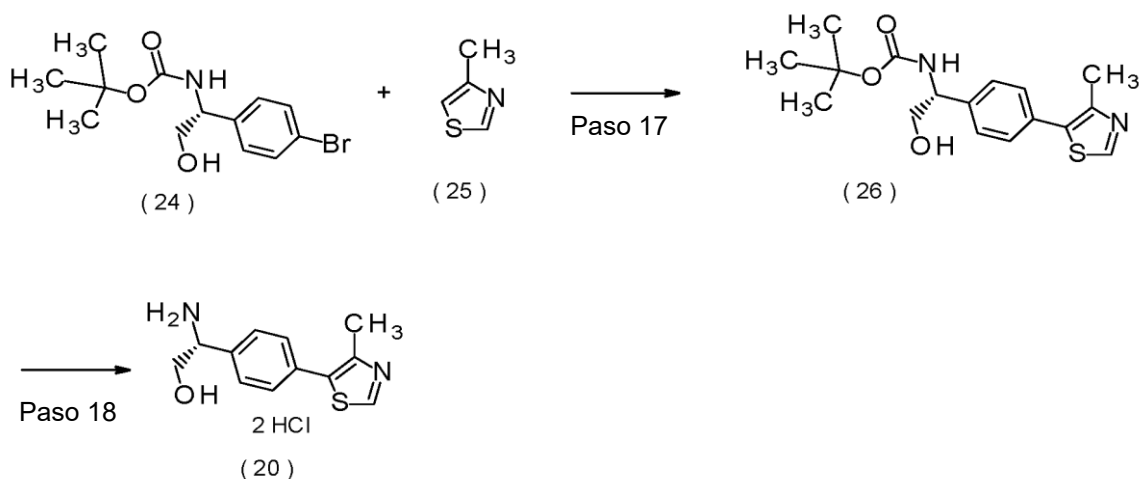
de expansión del anillo para obtener el compuesto (3a). En esta reacción, se utilizan el compuesto (2c) y/o el compuesto (2c') y un reactivo clorante en una cantidad equivalente o con una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla resultante se agita en presencia de óxido de trifenilfosfina y una base, en un disolvente inactivo para la reacción, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 110 °C, generalmente durante 1 hora a 7 días. Algunos ejemplos del reactivo clorante utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, cloruro de tionilo, oxidocloruro de fósforo y trifosgeno. Algunos ejemplos de la base usados en la presente incluyen, pero no se limitan particularmente a DIPEA. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno. Además, se puede utilizar óxido de trialquilfosfina o similar en lugar de óxido de trifenilfosfina, pero no se limita a ello.

En un aspecto, se pueden utilizar en el paso 1c las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 16 a continuación.

Los pasos 2a a 5a pueden llevarse a cabo en las mismas condiciones de reacción que en los pasos 2 a 5 anteriores. El paso 6a puede llevarse a cabo en las mismas condiciones de reacción que en el paso 6.

En un aspecto, se puede obtener un compuesto de fórmula (IIA-2) utilizando las condiciones de reacción descritas en los ejemplos 14 a 19 siguientes, y a continuación se puede obtener un compuesto de fórmula (I-1) utilizando las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 3.

En un aspecto, el compuesto (20), que se hace reaccionar en el paso 14, puede obtenerse a partir del compuesto (24) y el compuesto (25) mediante los pasos 17 y 18 que se describen a continuación.



Paso 17

Este paso consiste en obtener el compuesto (26) mediante una reacción entre el compuesto (24) y el compuesto (25). En esta reacción, el compuesto (24) y el compuesto (25) se utilizan en una cantidad equivalente o con un compuesto de los mismos en una cantidad equivalente en exceso, y la mezcla de los compuestos se agita en un disolvente inactivo para la reacción, en presencia de una base y un catalizador de paladio, desde temperatura ambiente hasta reflujo con calor, preferiblemente a 20 °C a 140 °C, generalmente durante 0.1 horas a 5 días. Algunos ejemplos del disolvente utilizado aquí incluyen, pero no

se limitan particularmente a, éter tal como éter dietílico, THF, DOX o 1,2-dimetoxietano, NMP, DMF, DMAc, DMSO, MeCN, 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona, acetato de etilo, agua y mezclas de los mismos. Algunos ejemplos de bases incluyen fosfato tripotásico, carbonato de sodio, carbonato de potasio y acetato de potasio. Algunos ejemplos de catalizadores de paladio son el tetrakis(trifenilfosfina)paladio, el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) aducto de diclorometano, (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona/paladio (3:2), (2-dici-ciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo)[2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]metanosulfonato de paladio (II) y acetato de paladio (II). Además, calentar la mezcla mediante irradiación con microondas resulta a veces ventajoso para facilitar la reacción.

Por ejemplo, lo siguiente puede referirse como una referencia sobre esta reacción.

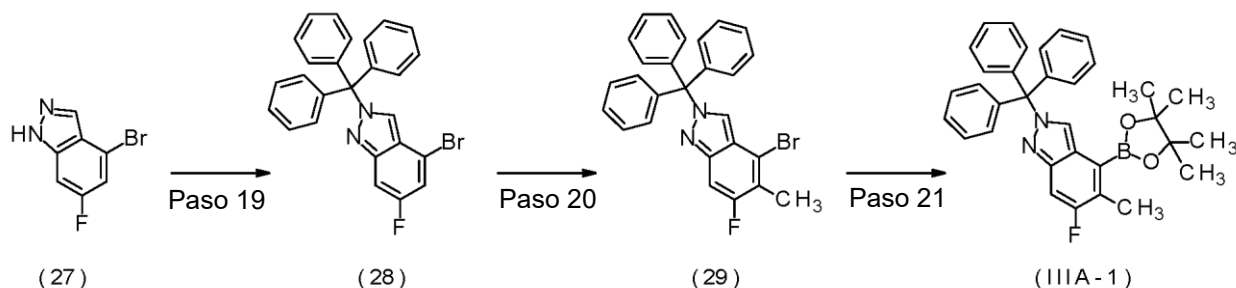
Synthesis 2020, 52, p. 2521-2527

PNAS 2016, 113, p. 7124-7129

Paso 18

Este paso consiste en eliminar el grupo protector NH (grupo terc-butoxicarbonilo) en el compuesto (26) para obtener un compuesto de fórmula (20). Las condiciones de reacción son las mismas que en el paso 15.

En un aspecto, un compuesto de fórmula (IIIA-1), que se hace reaccionar en el paso 6, puede obtenerse a partir del compuesto (27) mediante los pasos 19 a 21 que se describen a continuación.



Paso 19

Este paso consiste en proteger NH en el compuesto (27) con un grupo trifenilmetilo para obtener el compuesto (28). Mientras la reacción continúe, las condiciones de reacción no están especialmente limitadas. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo de producción 245 de PTL 1.

Paso 20

Este paso consiste en metilar el compuesto (28) para obtener el compuesto (29). Mientras la reacción continúe, las condiciones de reacción no están especialmente limitadas. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo de producción 246 de PTL 1.

Paso 21

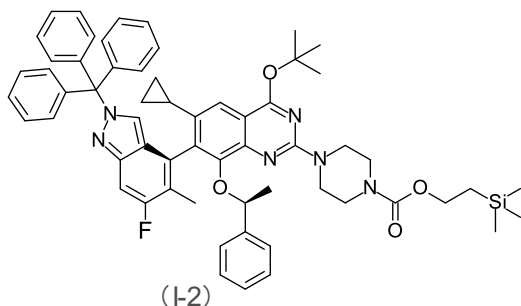
Este paso consiste en sustituir Br en el compuesto (29) por un éster pinacol de ácido borónico para obtener un compuesto de fórmula (IIIA-1). Mientras la reacción continúe, las condiciones de reacción no están especialmente limitadas. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el método

descrito en el ejemplo de producción 247 de PTL 1.

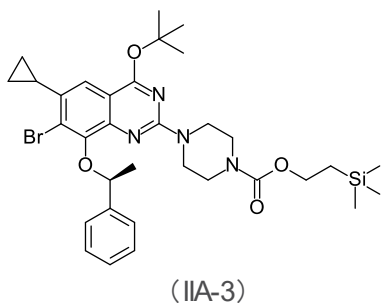
Pasos 3-2 a 6-2

En un aspecto, la presente invención es el método para producir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de acuerdo con [1], el método incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo,

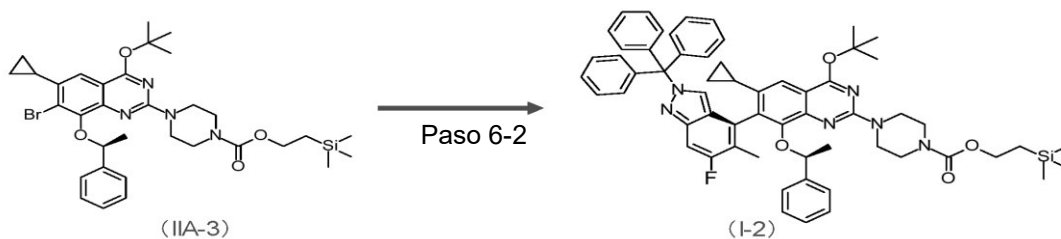
el compuesto de fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (I-2),



el compuesto de fórmula (IIA) es un compuesto representado por la fórmula (IIA-3):



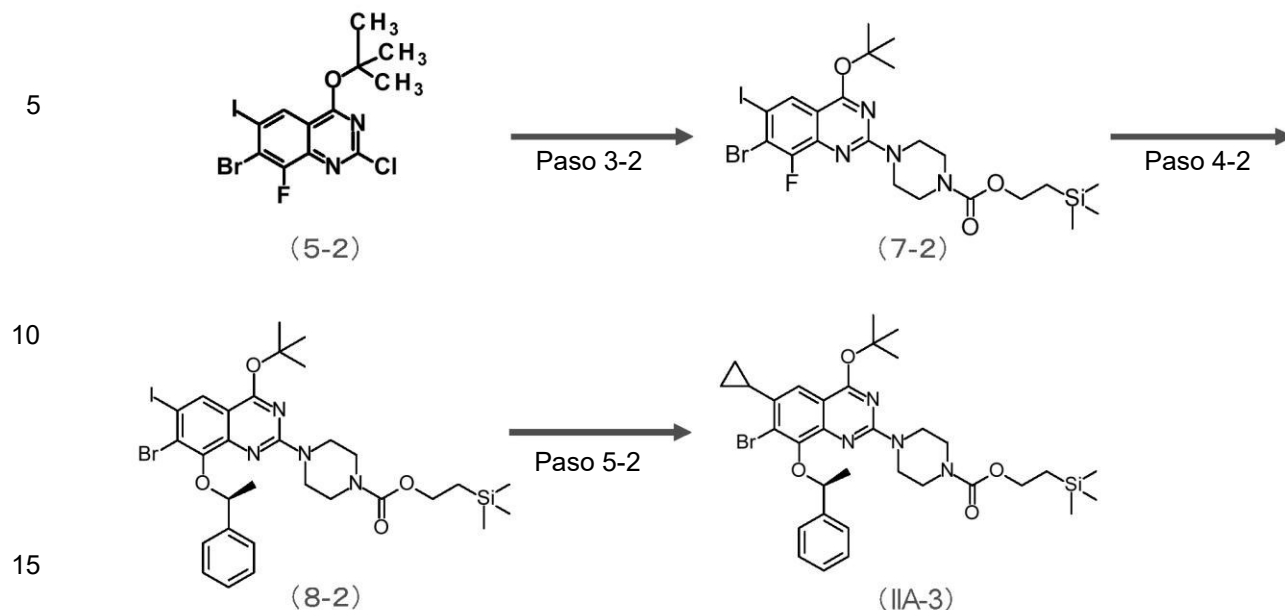
el método que incluye la obtención de un compuesto representado por la fórmula (I-2) mediante el siguiente paso.



En un aspecto, el compuesto de la fórmula (IIIA) es el compuesto de fórmula (IIIA-1).

Como se ha descrito anteriormente, el paso 6-2 es un método para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIA-3) con el compuesto de fórmula (IIIA) para producir un compuesto de fórmula (I-2). Mientras la reacción continúe, las condiciones de reacción no están especialmente limitadas. En un aspecto, las condiciones son las mismas que las condiciones para hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIA) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo, como se ha descrito anteriormente. En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 35 a continuación.

En un aspecto, el compuesto de fórmula (IIA-3), que se hace reaccionar en el paso 6-2, puede obtenerse a partir del compuesto (5-2) mediante los pasos que se describen a continuación.



Paso 3-2

Este paso consiste en obtener el compuesto (7-2) a partir del compuesto (5-2). Las condiciones de reacción son las mismas que en el paso 3. En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 36 a continuación.

Paso 4-2

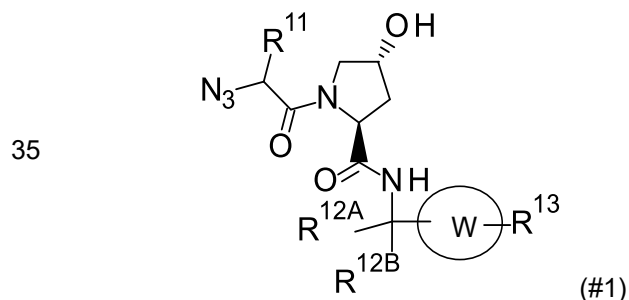
Este paso consiste en obtener el compuesto (8-2) a partir del compuesto (7-2). Las condiciones de reacción son las mismas que en el paso 4. En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 37 a continuación.

Paso 5-2

Este paso consiste en obtener el compuesto (IIA-3) a partir del compuesto (8-2). Las condiciones de reacción son las mismas que en el paso 4. En un aspecto, se pueden utilizar las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 38 a continuación.

3. Reacción de transferencia diazoica

La presente invención, en uno de sus aspectos, es un método para producir un compuesto de fórmula (#1) o una sal del mismo:



en el que

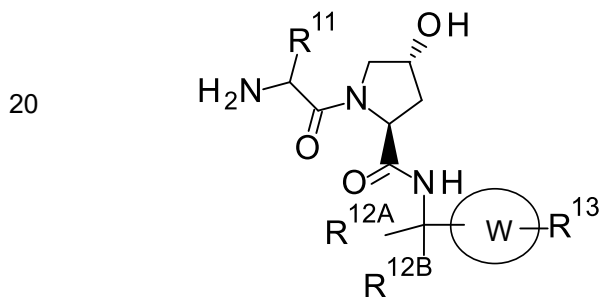
R^{11} es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno,

5 R^{12A} y R^{12B} , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o R^{12A} y R^{12B} , junto con el carbono al que están unidos, forman cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno,

10 R^{13} es H; halógeno; alquilo de C_{1-3} ; $-SO_2CH_3$; cicloalquilo de C_{3-6} ; un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y

15 W es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno,

el método que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (#2) con un reactivo de transferencia diazoica para obtener el compuesto de fórmula (#1) o una sal del mismo:



25 (#2)

en el que

R^{11} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13} , y W son como se define anteriormente.

En un aspecto, en un método para producir el compuesto de fórmula (#1) o una sal del mismo,

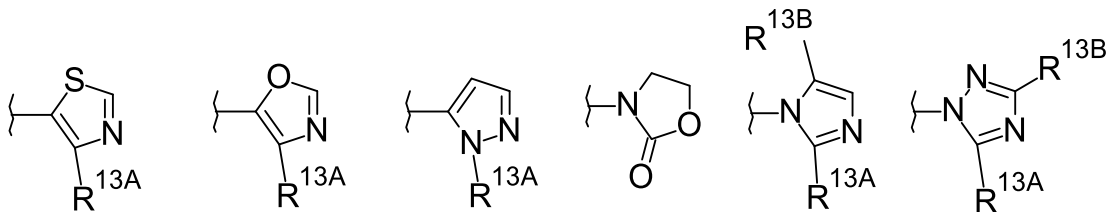
R^{11} es etilo, isopropilo, terc-butilo, o cicloalquilo de C_{3-6} ,

30 R^{12A} y R^{12B} , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en F, OH y $N(CH_3)_2$, o R^{12A} y R^{12B} , junto con el carbono al que están unidos, forman ciclopropilo,

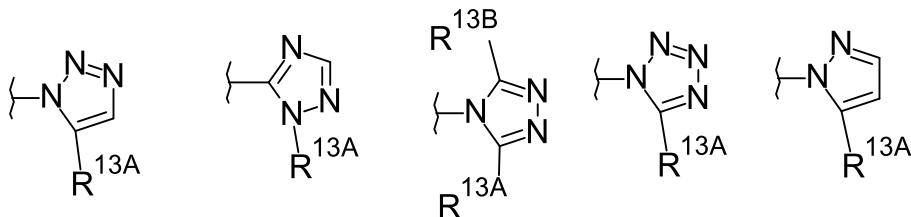
R^{13} es H, halógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

35

5



10



R^{13A} y R^{13B} , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con OH, y

W es fenilo.

15

En un aspecto, en el método para producir el compuesto de fórmula (#1) o una sal del mismo,

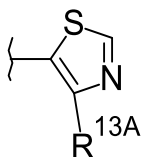
R^{11} es isopropilo,

R^{12A} es H,

R^{12B} es alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con OH,

R^{13} es un grupo a continuación,

20



R^{13A} es alquilo de C_{1-3} , y

25

W es fenilo.

Mientras se produzca la reacción de transferencia diazoica, el tipo de reactivo de transferencia diazoica no está limitado. Por ejemplo, se puede utilizar perfluoroalquilsulfonil azida, imidazol-1-sulfonil azida o una sal de los mismos. La perfluoroalquilsulfonil azida es, en un aspecto, nonafluorobutanossulfonil azida, heptafluoropropanossulfonil azida, pentafluoroetanossulfonil azida o trifluorometanossulfonil azida; en un aspecto, es nonafluorobutanossulfonil azida; y, en un aspecto, es 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-1-butanossulfonil azida como una forma de nonafluorobutanossulfonil azida.

30

En un aspecto, se puede utilizar un reactivo básico en la reacción de transferencia diazoica. Algunos ejemplos de reactivos básicos incluyen bases inorgánicas tal como el carbonato ácido de potasio o el carbonato de potasio.

35

En un aspecto, se puede utilizar un aditivo adecuado en la reacción de transferencia diazoica para promover la reacción. Algunos ejemplos de aditivos incluyen sales metálicas, tal como la sal de cobre, que incluye $CuSO_4$, y la sal de zinc, que incluye $ZnSO_4$.

En un aspecto, se puede utilizar un disolvente polar como disolvente en la reacción de transferencia

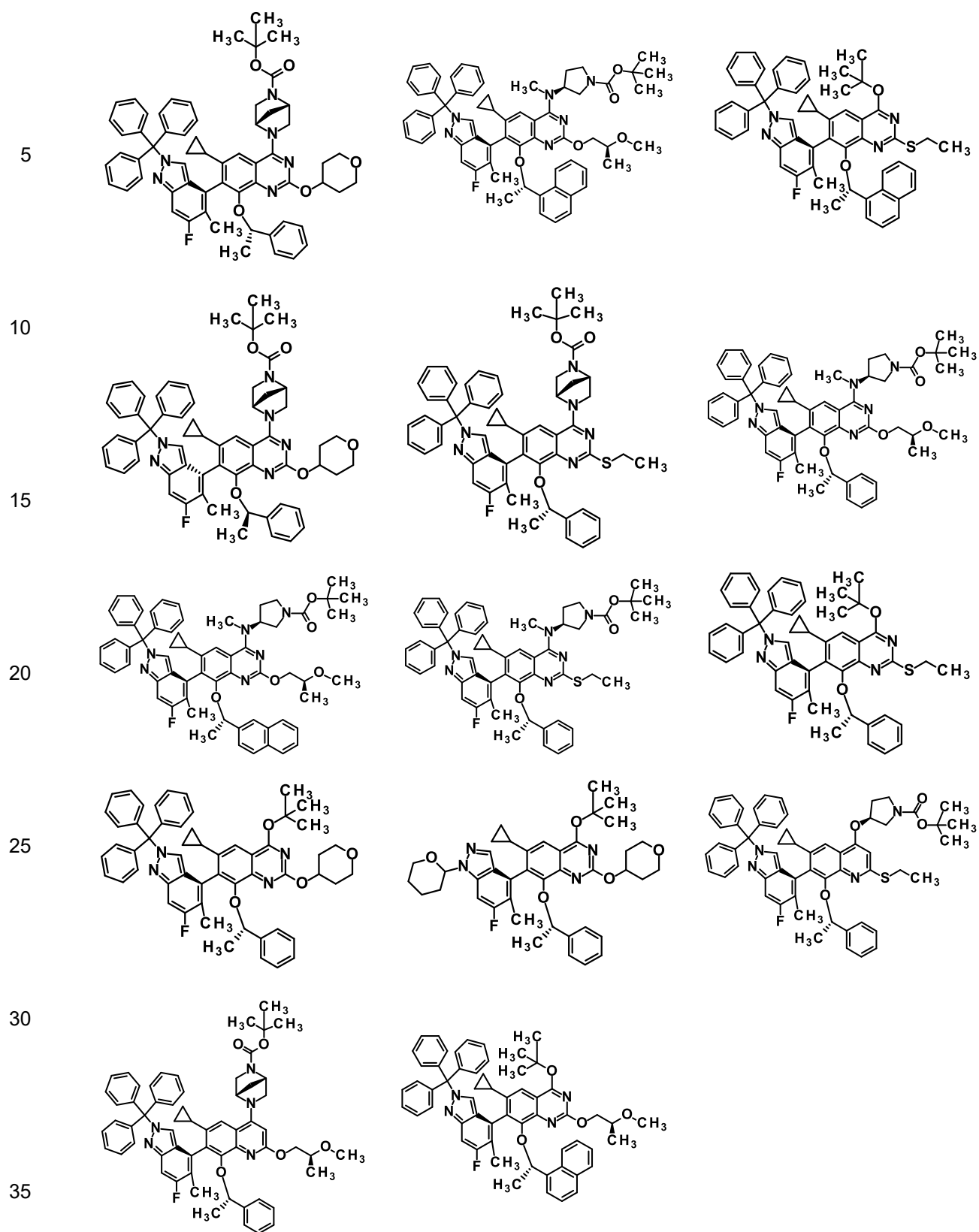
diazoica. Algunos ejemplos de disolventes polares incluyen agua, acetonitrilo, alcoholes tales como metanol o etanol, disolventes orgánicos polares tales como DMSO o MTBE, y una mezcla de los mismos.

En un aspecto, la reacción de transferencia diazoica se puede llevar a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 25 °C. En un aspecto, la reacción de transferencia diazoica se puede llevar a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 20 °C, por ejemplo, a 15 °C.

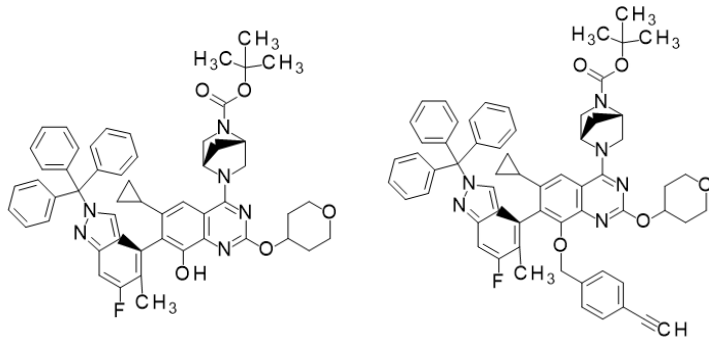
En un aspecto, la reacción de transferencia diazoica puede realizarse en presencia de un catalizador metálico o en ausencia de un catalizador metálico.

4. Compuesto

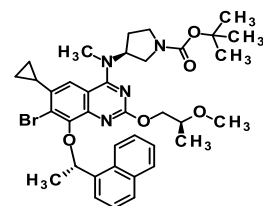
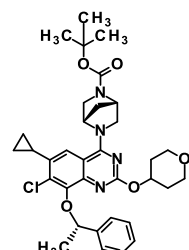
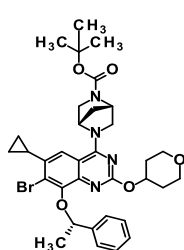
La presente invención es, en un aspecto, un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas o una sal del mismo. El compuesto o una sal del mismo pueden obtenerse mediante el método para producir el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo descrito anteriormente, o en cada uno de los pasos 7 a 10 descritos anteriormente.



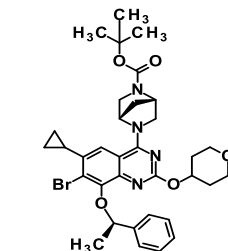
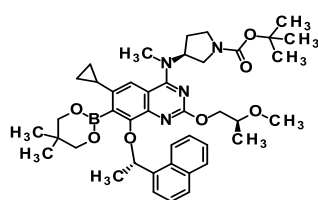
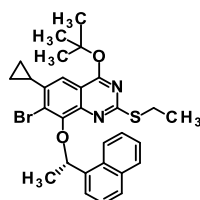
5



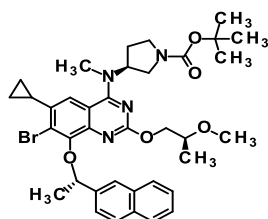
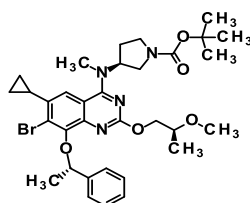
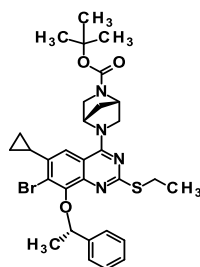
10



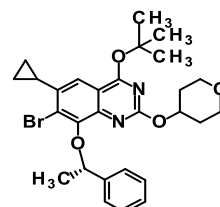
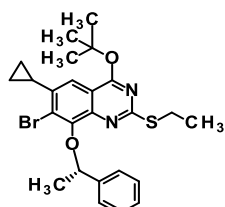
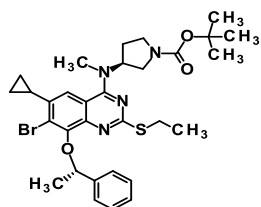
15



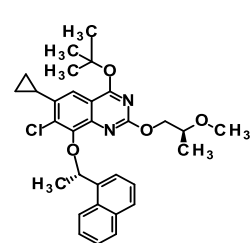
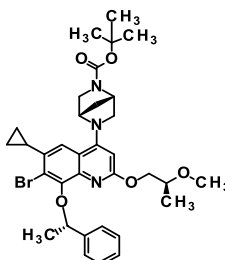
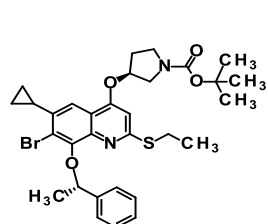
20



25



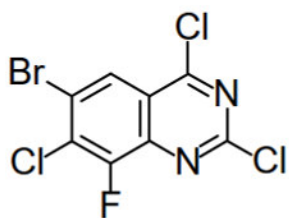
30



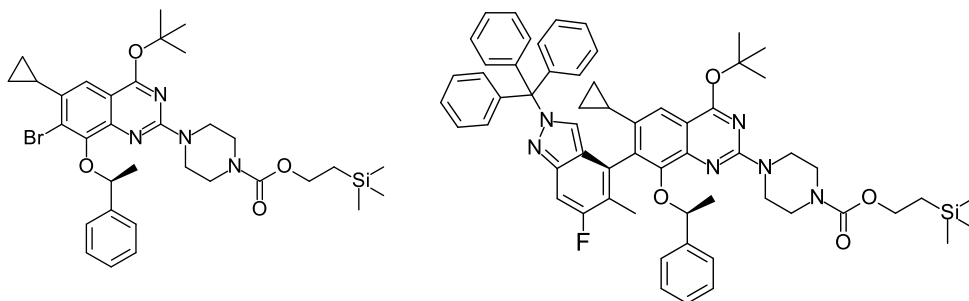
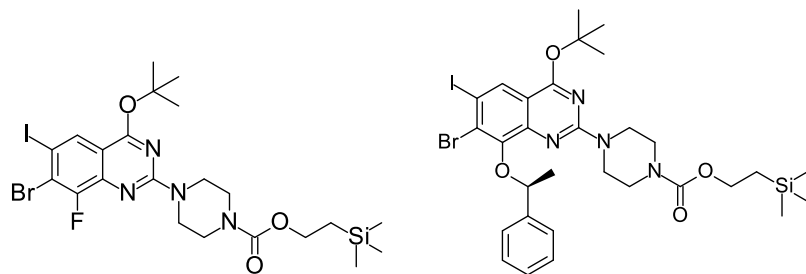
35

La presente invención es, en un aspecto, el compuesto (3a) obtenido en el paso 1c o una sal del

mismo.



La presente invención, en uno de sus aspectos, es el compuesto (7-2), (8-2), (IIA-3) o (I-2), o una sal del mismo.



5. Abreviaturas

En la presente descripción, algunas veces se usan las siguientes abreviaturas.

TFA: ácido trifluoroacético, DMF: N,N-dimetilformamida, THF: tetrahidrofurano, MeCN: acetonitrilo, MeOH: metanol, EtOH: etanol, iPrOH: alcohol isopropílico, tBuOH: terc-butanol, iPr2O: éter diisopropílico, DOX: 1,4-dioxano, DMSO: sulfóxido de dimetilo, TEA: trietilamina, DIPEA: N,N-diisopropiletilamina, tBuOK: terc-butilato de potasio, tBuONa: terc-butilato de sodio, PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂: dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) aducto de dicloruro de diclorometano, Pd/C: carbono de paladio, HATU: 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato, DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, SPhos: dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, RuPhos: dicitclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, SPhos Pd G2: cloro(2-dicitclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II), RuPhos Pd G2: cloro(2-dicitclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II), SPhos Pd G3: (2-dicitclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo)[2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]metanosulfonato de paladio (II), RuPhos Pd G3: (2-

diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo][2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]metanosulfonato de paladio (II), DPPF: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, WSC: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, Pd(PPh₃)₄: tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), DMAc: dimetilacetamida, NMP: N-metil-2-piridona, ADMP: hexafluorofosfato de 2-azido-1,3-dimetilimidazolinio, DMAP: 4-dimetilaminopiridina, NMM: N-metilmorfolina, NBS: N-bromosuccinimida, y MTBE: éter de metil t-butilo.

En las tablas presentadas a continuación, algunas veces se usan las siguientes abreviaturas:

Ej Ejemplo Núm., Sin: Ejemplo Núm. donde un compuesto es preparado por el mismo método (por ejemplo, "Sin: 9" indica que el compuesto se prepara de la misma manera que en el ejemplo 9), DATOS: datos fisicoquímicos, ESI+: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización ESI, [M+H]⁺ a menos que se especifique lo contrario), ESI-: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización ESI, [M-H]⁻ a menos que se especifique lo contrario), RMN: valor δ (ppm) del pico en el espectro de ¹H RMN (500 MHz) medido en DMSO-d₆ a 27 °C, RMN (100 °C): valor δ (ppm) del pico en el espectro de ¹H RMN (500 MHz) medido en DMSO-d₆ a 100 °C, s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), dd: doblete doble (espectro), ddd: doblete doble doble (espectro), t: triplete (espectro), dt: triplete doble (espectro), q: cuarteto (espectro), m: multiplete (espectro), br: señal amplia (espectro) (por ejemplo, br s).

Ejemplos

La presente invención se describe con más detalle a continuación con referencia a ejemplos específicos, pero la presente invención no se limita a los ejemplos específicos descritos a continuación. A menos que se especifique lo contrario en esta descripción, las concentraciones y similares se basan en la masa, y los intervalos numéricos incluyen los valores de referencia.

Ejemplo 1

A una mezcla de (1S,4S)-5-{7-bromo-8-fluoro-6-yodo-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (54.8 g), (1S)-1-feniletan-1-ol (12.4 g) y THF (400 mL), se añadió tBuOK (11.3 g) en varias porciones en una atmósfera de nitrógeno bajo enfriamiento en baño de hielo, manteniendo la temperatura interna a 10 °C o inferior, seguido de una agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento en baño de hielo. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada en un baño de hielo. Se añadieron agua y acetato de etilo para separar la fase orgánica y la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y se añadió hexano/iPr₂O (1/1,400 mL) al residuo para formar una suspensión. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener (1S,4S)-5-{7-bromo-6-yodo-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (52.3 g) como un sólido.

Ejemplo 2

En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió (1S,4S)-5-{7-bromo-6-yodo-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (52.3 g) en MeCN

(1000 mL) a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron ácido ciclopropilborónico (10 g), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (5.6 g), fosfato tripotásico (55 g) y agua (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta que el volumen se redujo alrededor de la mitad, seguido de la adición de acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de Celite(R). Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se añadieron gel de sílice modificado con amino (25 g) y carbón activado (25 g) a la fase orgánica, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró a través de Celite(R). El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió iPrOH (250 mL) al residuo para tritarlo, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas y luego se enfrió gradualmente a temperatura ambiente con agitación. El polvo resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener (1S,4S)-5-{7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (32.3 g) como un sólido.

Ejemplo 3

A temperatura ambiente, a continuación, se añadieron (1S,4S)-5-{7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (1 g) y 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (1 g) se disolvieron en DOX (20 mL) y agua (4 mL), y acetato de paladio (II) (35 mg), hidróxido de bario anhidro (775 mg) y SPhos (125 mg). La mezcla se agitó a 50 °C durante toda la noche en una atmósfera de argón, tras lo cual se añadió 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (200 mg) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante otras 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se le añadieron acetato de etilo y Celite(R), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de filtración. El filtrado se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se añadió gel de sílice modificado con amino a la fase orgánica y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MePOH (40 mL) y se agitó a 50 °C durante 1 hora y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó a presión reducida para obtener (1S,4S)-5-{(7M)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (913 mg) como un sólido.

Ejemplo 3-1

A temperatura ambiente, se mezclaron (1S,4S)-5-{7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg), 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (300 mg), RuPhos Pd G3 (38 mg), RuPhos (21 mg), fosfato tripotásico (475 mg), DOX (5 mL) y agua (1 mL) y se agitaron a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, se añadió agua y acetato de etilo, y se filtró la mezcla a través de Celite(R) y se lavó con acetato de etilo. Se separó el filtrado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró

y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice modificado con amino, hexano/acetato de etilo) para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (367 mg) como un sólido espumoso.

5 Ejemplo 3-2

A temperatura ambiente, se mezclaron (1S,4S)-5-{7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg), 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (200 mg), RuPhos Pd G3 (25 mg), RuPhos (14 mg), hidróxido de bario octahidratado (285 mg), DOX (3 mL) y agua (0.6 mL) y se agitaron a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se filtró a través de Celite(R) mientras se lavaba con acetato de etilo. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice modificado con amino, hexano/acetato de etilo) para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (291 mg) como un sólido espumoso.

Ejemplo 3-3

A temperatura ambiente, se mezclaron (1S,4S)-5-{7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg), 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (200 mg), acetato de paladio (II) (7 mg), RuPhos (28 mg), hidróxido de bario octahidratado (285 mg), DOX (3 mL) y agua (0.6 mL) y se agitaron a 50 °C durante 13 horas en atmósfera de argón. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se le añadieron acetato de etilo y Celite(R), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de filtración a través de Celite(R) para concentrar el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice modificado con amino, hexano/acetato de etilo) para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (268 mg) como un sólido espumoso.

30 Ejemplo 3-4

A temperatura ambiente, se mezclaron (1S,4S)-5-{7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg), 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (200 mg), acetato de paladio (II) (7 mg), Sphos (25 mg), hidróxido de bario anhidro (155 mg), DOX (3 mL) y agua (0.6 mL) y se agitaron a 50 °C durante 14 horas en atmósfera de argón. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se le añadieron acetato de etilo y Celite(R), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de filtración a través de Celite(R) para concentrar el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice modificado con amino, hexano/acetato de etilo)

para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (281 mg) como un sólido espumoso.

Ejemplo 4

5 Una mezcla de (1S,4S)-5-{(7M)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (4.96 g), Pd/C al 10 % (alrededor de 50 % de contenido de agua, 1 g), carbonato ácido de sodio (2 g), acetato de etilo (80 mL) y MeOH (20 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y presión atmosférica en una atmósfera de hidrógeno. Después de purgar con argón, el líquido de reacción se filtró
10 a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener terc-butil (1S,4S)-5-{(7M)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-8-hidroxi-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (4.46 g) como un sólido espumoso.

Ejemplo 5

En una atmósfera de nitrógeno, se suspendieron (1S,4S)-5-{(7M)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-
15 2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-8-hidroxi-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (34 g) y carbonato de cesio (38 g) en DMF (200 mL), seguido de la adición de metanosulfonato de (4-etinilfenil)metilo (8.2 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo (alrededor de 1000 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a
20 presión reducida para obtener (1S,4S)-5-{(7M)-6-ciclopropil-8-[(4-etinilfenil)metoxi]-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (35.5 g) como un sólido.

Ejemplo 6

A una disolución de (1S,4S)-5-{(7M)-6-ciclopropil-8-[(4-etinilfenil)metoxi]-7-[6-fluoro-5-metil-2-
25 (trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (745 mg) en MeOH (8 mL) se añadió monohidrato de ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (145 mg) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre
30 sulfato de sodio, se filtró y entonces se concentra. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (3 mL)/hexano (3 mL), seguido de la adición de hexano (3 mL), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener (1S,4S)-5-{(7M)-6-ciclopropil-8-[(4-etinilfenil)metoxi]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (408
35 mg) como un sólido.

Ejemplo 7

Bajo enfriamiento en baño de hielo, se disolvió (4-etinilfenil)metanol (10 g) en CH₂Cl₂ (100 mL) y se añadieron DIPEA (33 mL) y anhídrido metanosulfónico (15.3 g) por partes, y se agitó la mezcla durante

1 hora bajo enfriamiento en baño de hielo. A continuación, se añadió anhídrido metanosulfónico (3 g) enfriando con un baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo/hexano (1/1) bajo enfriamiento en baño de hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo/hexano (1/1). La fase orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener metanosulfonato de (4-etilfenil)metilo (16.0 g) como un sólido.

Ejemplo 8

A una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina (30.8 g), clorhidrato de éster de (4R)-4-hidroxi-L-prolina bencilo (35 g), THF (200 mL), DMF (200 mL) y DIPEA (70 mL) se añadió HATU (53.9 g) por partes bajo enfriamiento en baño de hielo (mientras se mantenía la temperatura interna a 10 °C o inferior). La mezcla se agitó durante 15 minutos en un baño de hielo y, a continuación, durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa semisaturada de cloruro de sodio (900 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener éster de N-(terc-butoxicarbonil)-L-valil-(4R)-4-hidroxi-L-prolina bencilo (107 g, con impurezas) en forma de aceite.

Ejemplo 9

A una disolución en MeOH (400 mL) de éster de N-(terc-butoxicarbonil)-L-valil-(4R)-4-hidroxi-L-prolina bencilo (107 g, que contiene impurezas) obtenida en el ejemplo 8, se añadió, en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, Pd/C al 10 % (alrededor de 50 % de contenido de agua, 2.9 g). La atmósfera se sustituyó por hidrógeno y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, el líquido de reacción se agitó con Celite(R) y luego se filtró mientras se lavaba con MeOH. El filtrado se concentró. Al residuo resultante se le añadió acetato de etilo (200 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-L-valil-(4R)-4-hidroxi-L-prolina (32.7 g) como un sólido.

Ejemplo 10

Una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-L-valil-(4R)-4-hidroxi-L-prolina (13.7 g), diclorhidrato de (2R)-2-amino-2-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etan-1-ol (13.3 g), DMF (110 mL) y THF (110 mL) se agitó con DIPEA (28 mL). Bajo enfriamiento en baño de hielo (hielo/solución acuosa saturada de cloruro de sodio), se añadió HATU (16.5 g) por partes (manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos en un baño de hielo, se añadieron una disolución acuosa semisaturada de cloruro de sodio (400 mL) y acetato de etilo (200 mL), se agitó la mezcla y se separó en una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-L-valil-(4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]

-L-prolina amida (32.6 g, con impurezas) en forma de sólido espumoso. A una disolución del sólido resultante en acetato de etilo (100 mL)/MeOH (100 mL), se añadió por partes cloruro de hidrógeno 4 M (solución de acetato de etilo, 100 mL) bajo enfriamiento en baño de hielo, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se añadió acetato de etilo (50 mL)/MeOH (100 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de L-valil-(4R)-4-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil)-L-prolina amida (19.0 g) como un sólido.

El diclorhidrato de L-valil-(4R)-4-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil)-L-prolina amida, obtenido en el ejemplo 10, se hizo reaccionar con un reactivo de transferencia diazoica en las condiciones de reacción descritas en la Publicación Internacional Núm. WO 2022/173032 para dar (4R)-1-[(2S)-2-azido-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil)-L-prolina amida.

Ejemplo 10-2

Se agitó una mezcla de cloruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-1-butanosulfonilo (2.42 g), éter de metil terc-butilo (19 mL), agua (19 mL), MeCN (1 mL), azida sódica (0.61 g), carbonato ácido de sodio (0.24 g) y cloruro de tetrabutilamonio (0.31 g) se agitó a 5 °C durante 20 horas. Después de añadir una disolución acuosa de cloruro de sodio al 25 %, se separó la mezcla para obtener 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-1-butanosulfonil azida. La fase orgánica obtenida se añadió a una mezcla de diclorhidrato de L-valil-(4R)-4-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil)-L-prolina amida (2.00 g), carbonato ácido de potasio (1.93 g), DMSO (20 mL) y agua (4 mL), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. Al líquido de reacción se le añadieron una disolución acuosa de cloruro de sodio al 25 % y acetato de etilo, y la mezcla se sometió a separación. A la fase orgánica obtenida se le añadieron gel de sílice y sulfato de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, se llevó a cabo la cristalización a partir de metanol y éter de metil terc-butilo para obtener (4R)-1-[(2S)-2-azido-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil)-L-prolina amida (1.15 g) como un sólido.

Ejemplo 11

En una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de (1S,4S)-5-((7M)-6-ciclopropil-8-[(4-etinilfenil)metoxi]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (310 mg) y (4R)-1-[(2S)-2-azido-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil)-L-prolina amida (200 mg) en tBuOH (0.4 mL)/THF (0.5 mL)/agua (0.4 mL) se añadieron ascorbato de sodio (80 mg) y yoduro de cobre (I) (20 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. A temperatura ambiente, se añadió yoduro de cobre (I) (20 mg) y se siguió agitando la mezcla durante 15 horas. A esta mezcla se le añadió una disolución de etilendiaminotetraacetato disódico (750 mg) en agua (20 mL), y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice modificado con amino, CHCl₃/MeOH) para dar (1S,4S)-5-((7M)-6-ciclopropil-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-8-[[4-(1-((2S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil)carbamoil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (452 mg) como un sólido.

Ejemplo 12

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido metanosulfónico (100 µL) a temperatura ambiente a una disolución de (1S,4S)-5-((7M)-6-ciclopropil-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-8-[[4-(1-((2S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil)carbamoil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en MeOH (1 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna ODS, ácido fórmico al 0.1 % en agua/ácido fórmico al 0.1 % en MeCN). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado, a las que se añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5 %. La mezcla se extrajo dos veces con CHCl₃/MeOH (9/1). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il} oxi)metil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]-L-prolina amida (139 mg) como un sólido.

Ejemplo 14

En una atmósfera de argón, se mezclaron 6-cloro-7-fluoro-1H-indol-2,3-diona (250.8 g) y MeCN (1.25 L) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadieron ácido metanosulfónico (24.2 g) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (359.3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 55 °C durante 20 horas y luego se enfrió a una temperatura inferior a 10 °C, y se le añadió una solución de ascorbato de sodio (497.9 g) en agua (2.5 L). Después de agitar la mezcla a 10 °C o inferior durante 1 hora, se añadió agua (2.5 L) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C bajo presión reducida, para obtener 5-bromo-6-cloro-7-fluoro-1H-indol-2,3-diona (320.4 g) como un sólido.

Ejemplo 15

En una atmósfera de argón, se mezclaron 5-bromo-6-cloro-7-fluoro-1H-indol-2,3-diona (320 g), EtOH (2.24 L) y acetato de sodio (141 g) y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras lo cual se añadió clorhidrato de hidroxilamina (87.8 g). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de añadir agua (4.16 L) a 50 °C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos para recoger el sólido resultante mediante filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con EtOH/agua (1/2) y agua, y se secó a 60 °C bajo presión reducida para obtener 5-bromo-6-cloro-7-fluoro-3-(hidroximino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (314 g) como un sólido.

Ejemplo 16

En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 5-bromo-6-cloro-7-fluoro-3-(hidroximino)-1,3-dihidro-

2H-indol-2-ona (1 g), tolueno (10 mL), óxido de trifenilfosfina (192 mg) y DIPEA (0.12 mL) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de añadir cloruro de tionilo (1.24 mL) por partes, manteniendo la temperatura interna por debajo de 50 °C, la mezcla se calentó para mantener una temperatura interna de entre 65 °C y 75 °C y se agitó durante 17 horas. Se añadió cloruro de tionilo (1.24 mL) a la misma temperatura y se agitó la mezcla a una temperatura interna de entre 95 °C y 105 °C durante 6 días. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de fosfato ácido dipotásico (11.9 g) en agua (10 mL) (manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C). La mezcla obtenida se filtró mientras se lavaba con tolueno, y el filtrado se sometió a separación. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de carbonato ácido de sodio para obtener una disolución de tolueno de 6-bromo-2,4,7-tricloro-8-fluoroquinazolina. A esta disolución de tolueno se le añadieron DIPEA (875 µL) y (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0.71 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. Se añadió agua y se separó la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. Se añadió EtOH al residuo y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida para eliminar el tolueno por azeotropía, después de lo cual el residuo se disolvió en EtOH (4 mL). La mezcla se agitó a 50 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a 60 °C bajo presión reducida para obtener (1S,4S)-5-(6-bromo-2,7-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (1.27 g) como un sólido.

Ejemplo 17

A temperatura ambiente, se disolvieron (1S,4S)-5-(6-bromo-2,7-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (5 g) y tetrahidropirano-4-ol (1.24 g) en DMF (15 mL) y se añadió carbonato de cesio (9.93 g), seguido de agitación. A continuación, se añadió DABCO (228 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 minutos, y luego a 55 °C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron tolueno y agua, y se separó la mezcla. La fase orgánica se lavó dos veces con agua. Se concentró la fase orgánica y se añadieron EtOH (50 mL) y agua (10 mL) al residuo. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH/agua (1/1) y se secó a 60 °C bajo presión reducida para obtener (1S,4S)-5-{6-bromo-7-cloro-8-fluoro-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (4.13 g) como un sólido.

Ejemplo 18

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió tBuONa (620 mg) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente y se agitó. Una disolución de (1S)-1-feniletan-1-ol (821 mg) y (1S,4S)-5-{6-bromo-7-cloro-8-fluoro-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (3 g) en DMF (10 mL) se agregó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas, seguido de la adición de tolueno (15 mL). Después de 10 minutos, se añadieron (1S)-1-feniletan-1-ol (82.1 mg) y tBuONa (62 mg), y se agitó durante 45 minutos. Entonces, se añadió tBuONa (103 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se añadieron tolueno y agua, y se separó la mezcla. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para eliminar los materiales insolubles y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con EtOH, y el sólido

precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó a 50 °C bajo presión reducida para dar (1S,4S)-5-{6-bromo-7-cloro-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (3.07 g) como un sólido.

Ejemplo 19

5 Se desgasificó a presión reducida a temperatura ambiente una mezcla de (1S,4S)-5-{6-bromo-7-cloro-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (1 g), tolueno (7 mL), agua (2 mL), fosfato tripotásico (964 mg) y ácido ciclopropilborónico (221 mg). Se añadió PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (55.4 mg), y la mezcla se desgasificó a presión reducida y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el líquido de reacción se agitó con carbón activado durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración mientras se lavaban con tolueno y agua, y se separó el filtrado. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (1S,4S)-5-{7-cloro-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0.95 g) como un sólido.

15 Ejemplo 20

Se mezclaron y se desgasificaron a presión reducida terc-butil 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (100 mg), (1S,4S)-5-{7-cloro-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (100 mg), hidróxido de bario octahidratado (152 mg), RuPhos (4 mg), 2-metil-2-butanol (0.8 mL) y agua (0.2 mL). Se añadió entonces RuPhos Pd G3 (7 mg), y la mezcla se desgasificó a presión reducida y se agitó a 65 °C durante 1.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (0.6 mL) y carbón activado (10 mg), y se agitó la mezcla durante 30 minutos.

El material insoluble se filtró mientras se lavaba con tolueno, y el filtrado se sometió a separación. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido. Se añadió MeOH/agua (4/1) al sólido resultante, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con MeOH/agua (4/1) (proporción de isómeros derivados de la quiralidad axial: M:P = 4.5:1). El sólido resultante se suspendió en MeOH, se recogió por filtración mientras se lavaba con MeOH, se volvió a suspender en MeOH, se recogió por filtración mientras se lavaba con MeOH y se secó a presión reducida para dar (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (53.9 mg, proporción de isómeros derivados de la quiralidad axial: M:P = 58:1) como un sólido.

Ejemplo 21

Se mezclaron el (3S)-3-[[7-bromo-6-ciclopropil-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolin-4-il] (metil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.40 g), 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (1.50 g), SPhos (85 mg), SPhos Pd G3 (155 mg), fosfato tripotásico (1.70 g), DOX (30 mL) y agua (6 mL) y se sometieron a ciclos repetidos de desgasificación y purga con gas argón, y a continuación la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas en atmósfera de argón. Se añadió acetato de etilo a la suspensión de reacción enfriada y la mezcla se filtró a

través de Celite(R) mientras se lavaba con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar (3S)-3-[[6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolin-4-il](metil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.47 g) como un sólido espumoso.

Ejemplo 22

En una atmósfera de argón, se mezcló una disolución de 7-bromo-4-terc-butoxi-6-ciclopropil-2-(etilsulfanil)-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolina (1.5 g) en DOX (30 mL) y agua (6 mL) se mezcló a temperatura ambiente con 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (1.17 g), SPhos (81 mg), SPhos Pd G3 (153 mg) y fosfato tripotásico (1.66 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas en una atmósfera de argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega agua y acetato de etilo a la disolución de reacción, y se separa la mezcla. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 4-terc-butoxi-6-ciclopropil-2-(etilsulfanil)-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolina (1.00 g) como un sólido tipo espuma.

Ejemplo 23

En una atmósfera de argón, se mezclaron (3S)-3-[[6-ciclopropil-7-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolin-4-il](metil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.00 g, pureza alrededor de 83 %), 4-bromo-6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (630 mg), SPhos (90.0 mg), hidróxido de bario octahidratado (1.06 g), 2-metil-2-butanol (4.15 mL) y agua (4.15 mL) y se desgasificaron a presión reducida. Se añadió SPhos Pd G3 (170 mg) al líquido de reacción y, después de volver a desgasificar a presión reducida, se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 68 horas con carbón activado (80 mg). El material insoluble se filtró a través de Celite(R) y el filtrado se lavó con tolueno (33 mL) y agua (17 mL). El filtrado se sometió a separación y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (4.1 mL) y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante (proporción de isómeros derivados de la quiralidad axial: M:P = 8.2:1) se añadieron tolueno (4 mL) y heptano (6 mL), seguidos de gel de sílice modificado con amino (3.3 g), gel de sílice neutro (1.6 g) y heptano (40 mL), y la mezcla se agitó durante 2 horas y 40 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con heptano y acetato de etilo, y el filtrado se concentró. Se añadió MeOH al residuo, se agitó la mezcla y luego se concentró. La mitad del residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), seguida de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice modificado con amino, hexano/acetato de etilo), para dar (3S)-3-[[{(7M)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolin-4-il} (metil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg) como un sólido tipo espuma.

El material de partida utilizado en el ejemplo 23 se preparó mediante el siguiente método.

En una atmósfera de argón, se mezclaron a temperatura ambiente (3S)-3-[[7-cloro-6-ciclopropil-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolin-4-il] (metil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.21 g), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (1.51 g), propionato de potasio (1.12 g), 2-(2,6-dimetoxifenil)-3-(difenilfosfanil)-1-metil-1H-indol (0.15 g) y tolueno (17.7 mL) y se desgasificaron a presión reducida. Se añadió di-μ-clorobis(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il-C,N)dipaladio(II) (0.05 g) al líquido de reacción, seguido de desgasificación a presión reducida y agitación. La mezcla entonces se agitó a 70 °C durante 24 horas. Después de enfriar el líquido de reacción a temperatura ambiente, los materiales insolubles se filtraron a través de Celite(R) y se lavaron con tolueno. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH al residuo y se evaporó azeotrópicamente tres veces. A continuación, el residuo se disolvió en MeOH (6 mL) y luego se añadió gota a gota en agua (80 mL) mientras se enjuagaba con MeOH (2 mL). El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener (3S)-3-[[6-ciclopropil-7-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolin-4-il](metil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.99 g, pureza alrededor de 83 %) como un sólido.

Ejemplo 34

A temperatura ambiente, se mezclaron 4-terc-butoxi-7-cloro-6-ciclopropil-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolina (0.7 g), DOX (5.6 mL), agua (1.4 mL), 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (814 mg), hidróxido de bario octahidratado (1.24 g) y SPhos (53.7 mg) y se desgasificaron a presión reducida. Se añadió entonces SPhos Pd G3 (102 mg), y la mezcla se desgasificó a presión reducida y se agitó a 65 °C durante 6 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 10 minutos con carbón activado (70 mg), se filtró y se lavó con tolueno. Se separó el filtrado y se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en iPrOH (14 mL) y se añadió agua (4.9 mL) por partes. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con iPrOH/agua (3/1) y se secó a presión reducida para obtener 4-terc-butoxi-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-8-[(1S)-1-(naftalen-1-il)etoxi]quinazolina (0.74 g) como un sólido.

Ejemplo 35

A temperatura ambiente, se mezclaron 2-(trimetilsilil)etil 4-{7-bromo-4-terc-butoxi-6-ciclopropil-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-2-il}piperazin-1-carboxilato (200 mg), 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (220 mg), SPhos Pd G3 (47 mg), SPhos (25 mg), hidróxido de bario anhidro (73 mg), tolueno (6 mL) y agua (6 mL) y se sometieron a ciclos repetidos de desgasificación y purga con gas argón. Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas en atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo y se filtró la mezcla a través de Celite(R). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 2-(trimetilsilil)etil 4-{4-terc-butoxi-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-8-[(1S)-1-feniletoxi]quinazolin-2-il}piperazin-1-carboxilato (237 mg)

como un sólido tipo espuma.

Ejemplo 36

Se añadió 2-(trimetilsilil)etil piperazin-1-carboxilato (8.9 g) a una mezcla de 7-bromo-4-terc-butoxi-2-cloro-8-fluoro-6-yodoquinazolina (21.0 g), tamices moleculares 4A (21.0 g), DIPEA (10.35 mL) y THF (210 mL), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Se añadió agua (400 mL) a la mezcla y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH (100 mL) al residuo resultante para su trituración, y el resultado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 2-(trimetilsilil)etil 4-(7-bromo-4-terc-butoxi-8-fluoro-6-yodoquinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato (12.2 g) como un sólido.

Ejemplo 37

En una atmósfera de gas argón, se añadió tBuOK (0.72 g) a una mezcla de 2-(trimetilsilil)etil 4-(7-bromo-4-terc-butoxi-8-fluoro-6-yodoquinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato (2.00 g), (1S)-1-feniletan-1-ol (0.42 g) y THF (20 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron hielo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice modificado con amino, hexano/acetato de etilo) para obtener 2-(trimetilsilil)etil 4-{7-bromo-4-terc-butoxi-6-yodo-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-2-il}piperazin-1-carboxilato (2.13 g) como un sólido espumoso.

Ejemplo 38

A temperatura ambiente, se mezclaron 2-(trimetilsilil)etil 4-{7-bromo-4-terc-butoxi-6-yodo-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-2-il}piperazin-1-carboxilato (2.02 g), ácido ciclopropilborónico (400 mg), fosfato tripotásico (2.00 g), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (230 mg), MeCN (50 mL) y agua (10 mL) y se agitaron a 90 °C durante 6 horas en atmósfera de argón. Después de que se dejó enfriar la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo y se filtró la mezcla a través de Celite(R). Se añadió agua al filtrado para separar dos fases, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 2-(trimetilsilil)etil 4-{7-bromo-4-terc-butoxi-6-ciclopropil-8-[(1S)-1-feniletoksi]quinazolin-2-il}piperazin-1-carboxilato (1.41 g) como un sólido tipo espuma.

Tabla 1-1

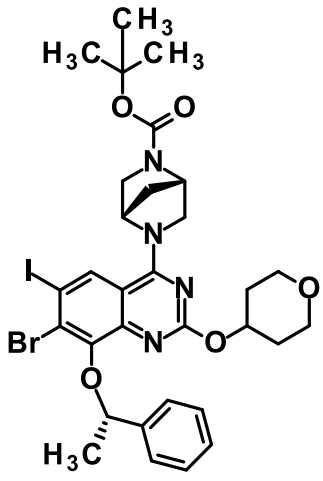
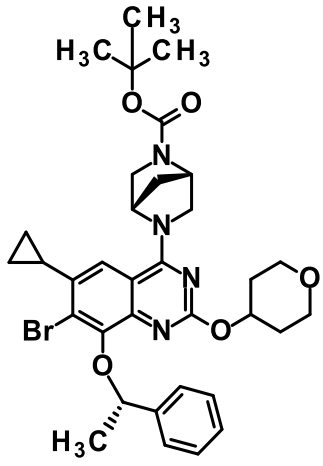
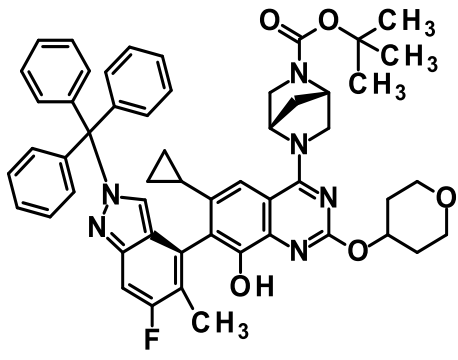
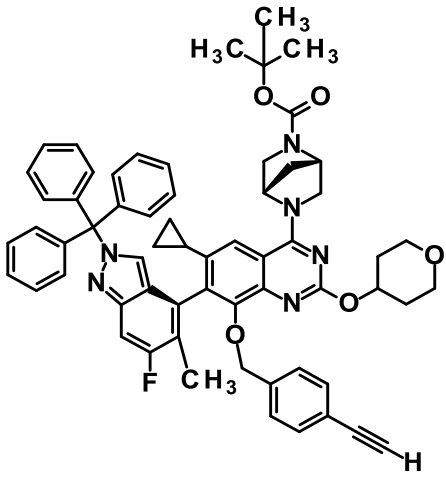
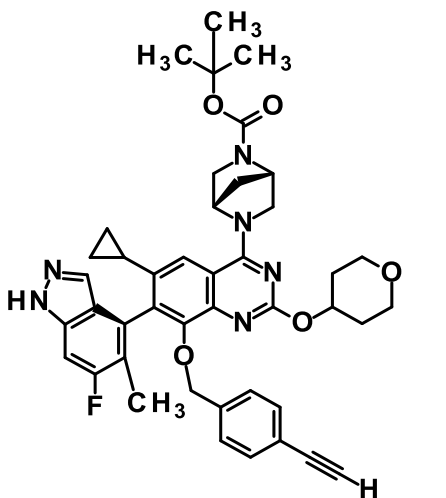
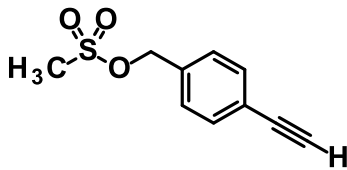
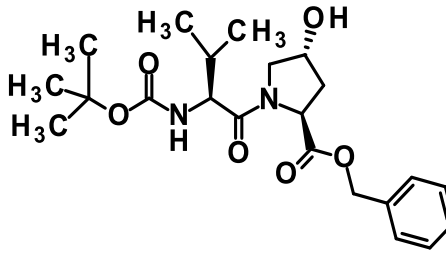
Ej	Sín	Compuesto sintético	DATOS
5	1		ESI+: 753.0
15	2		ESI+: 667.2
25	4		ESI+: 873.4

Tabla 1-2

5	5	5		ESI+: 987.3
15	6	6		ESI+: 745.5
25	7	7		ESI+: 233.0 [M+Na] ⁺
30	8	8		ESI+: 421.3

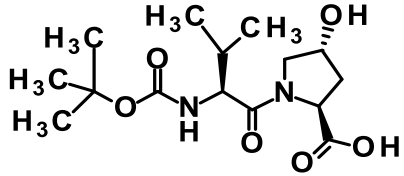
9	9		ESI+: 331.2
---	---	---	-------------

Tabla 1-3

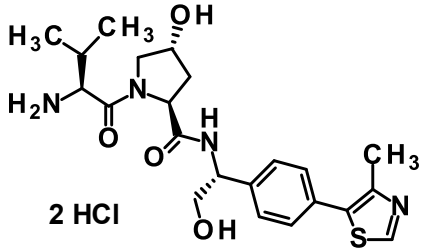
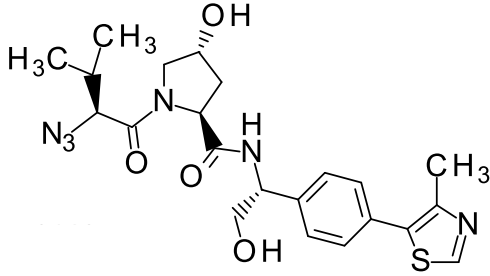
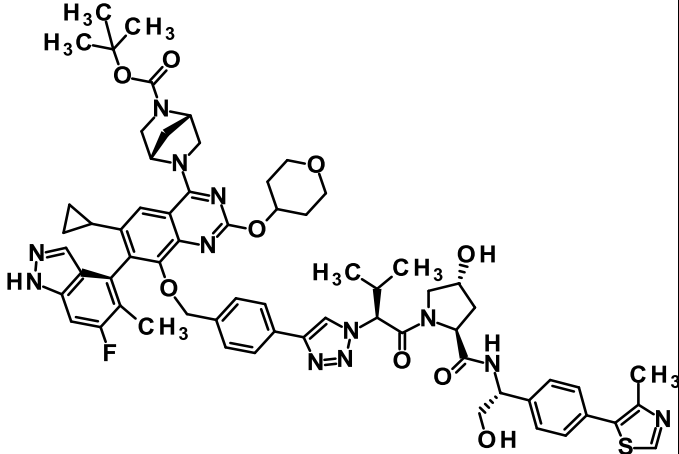
10	10	 2 HCl	ESI+: 447.3
15	10-2		ESI+: 473.5
25	11		ESI-: 1215.6

Tabla 1-4

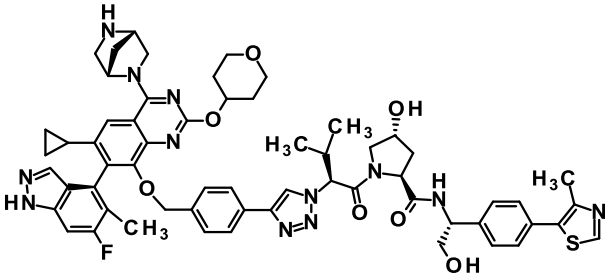
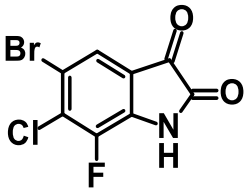
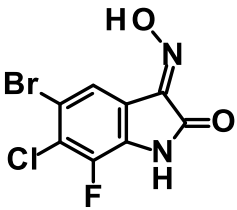
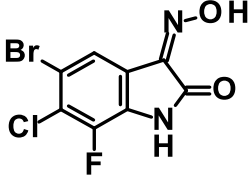
5			
10			
15	12	12	 ESI+: 1117.7 RMN (100 °C): 0.48-0.68 (4H, m), 0.77 (3H, br d), 1.07 (3H, br d), 1.35-1.43 (1H, m), 1.66-1.77 (3H, m), 1.87 (1H, br d), 1.89-1.97 (1H, m), 1.98-2.10 (3H, m), 2.01 (3H, d), 2.10-2.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.50-2.59 (1H, m), 3.06 (1H, dd), 3.13 (1H, d), 3.35-3.45 (2H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 4.16 (1H, dd), 4.35 (1H, br s), 4.41-4.48 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.78-4.84 (2H, m), 4.84-4.95 (1H, m), 5.13 (1H, br s), 5.17-5.24 (1H, m), 5.24-5.31 (2H, m), 6.82 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.38-7.44 (4H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.61 (2H, br d), 8.00 (1H, br d), 8.43 (1H, br s), 8.88 (1H, s), 12.75 (1H, br s)
20			
25			
30	14	14	 ESI-: 275.8, 277.8, 279.8.
35	15	15	 y/o  ESI+: 292.9, 294.9, 296.9.

Tabla 1-5

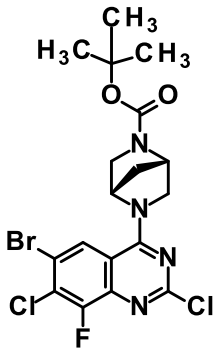
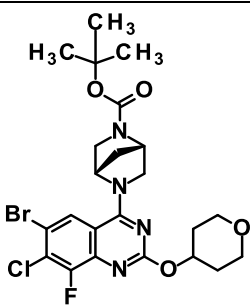
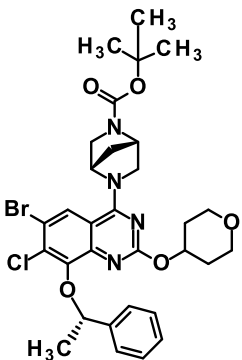
5	16	16		ESI+: 491.1, 493.1, 495.1.
10	17	17		ESI+: 557.2, 559.2, 561.2.
15	18	18		ESI+: 659.3, 661.3
20				
25				

Tabla 1-6

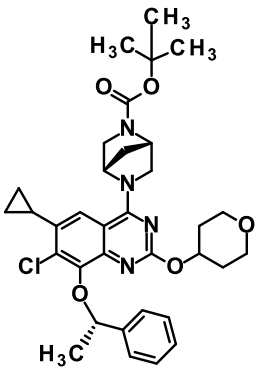
30	19	19		ESI+: 621.4, 623.4
35				

Tabla 2-1

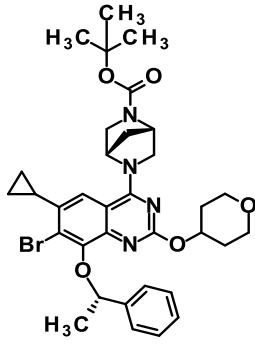
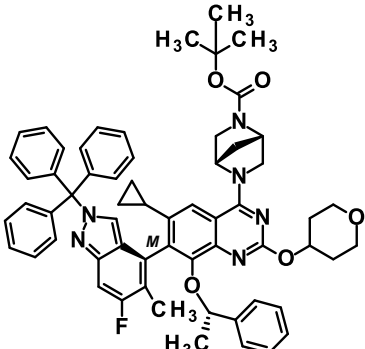
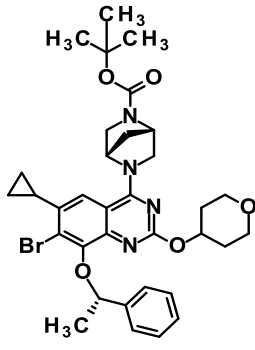
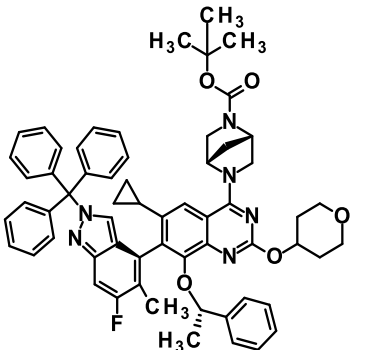
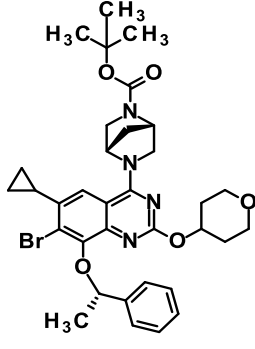
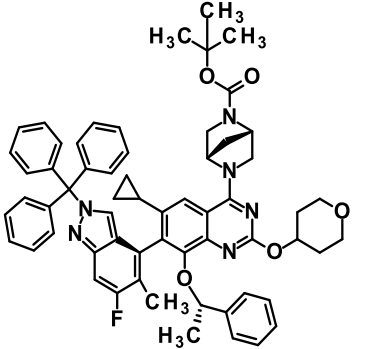
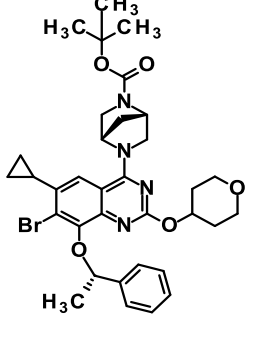
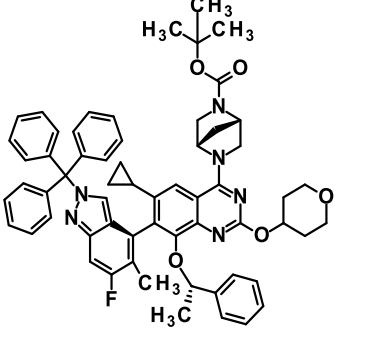
Ej	Sín	Material de partida	Compuesto sintético (Estructura del isómero principal)	DATOS	Enantioselectividad axial (M:P)
				Rendimiento	Condiciones de análisis con HPLC
5	3			ESI+: 977.3	96:1 (HPLC)
				62 %	Condición de análisis 1 tiempo de retención 10.39 (isómero M) 12.36 (isómero P)
15	3-1			ESI+: 977.4	4.4:1 (RMN)
				83 %	
25	3-2			ESI+: 977.3	4.5:1 (HPLC) 4.4:1 (RMN)
				99 %	Condición de análisis 1 Tiempo de retención 10.52 (isómero M) 12.48 (isómero P)
35	3-3			ESI+: 977.3	5.0:1 (HPLC) 4.9:1 (RMN)
				91 %	Condición de análisis 1 Tiempo de retención 10.63 (isómero M) 12.55 (isómero P)

Tabla 2-2

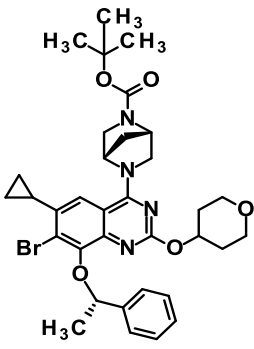
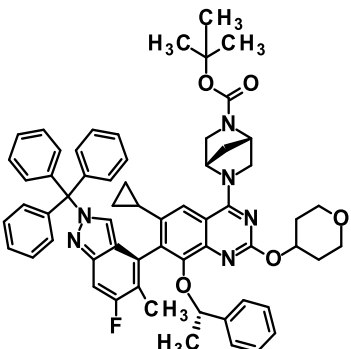
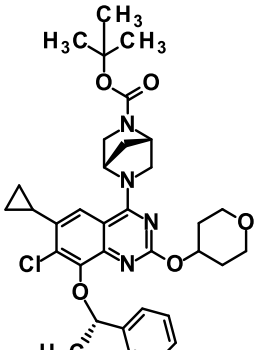
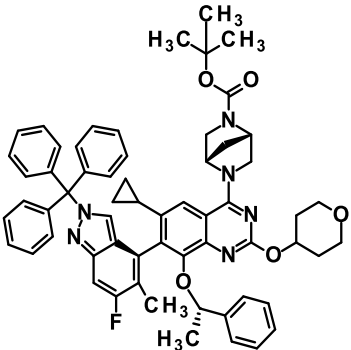
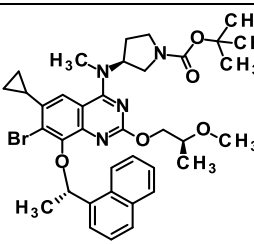
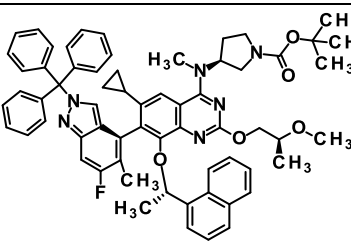
5	3-4	3-4			ESI+: 977.3	6.3:1 (HPLC) 6.5:1 (RMN)
					96 %	Condición de análisis 1 Tiempo de retención 10.62 (isómero M) 12.54 (isómero P)
10	20	20			ESI+: 977.7	58:1 (HPLC)
					34 %	Condición de análisis 2 Tiempo de retención 12.01 (isómero M) 12.35 (isómero P)
20	21	21			ESI+: 1017.8	8.5:1 (HPLC)
					73 %	Condición de análisis 3 Tiempo de retención 21.65 (isómero M) 22.03 (isómero P)

Tabla 2-3

5	22	22			ESI+: 863.6	13: 1 (HPLC)
					59 %	Condición de análisis 4 Tiempo de retención 13.30 (isómero M) 13.64 (isómero P)
10	23	23			ESI+: 1017.8	8.2:1 (antes de la purificación de columna, HPLC) > 99:1 (después de la purificación de columna, HPLC)
					9 %	Condición de análisis 5 Tiempo de retención 17.34 (isómero M) 17.92 (isómero P)
20	24	3-1			ESI+: 977.6	1:1.7 (HPLC) 1:1.5 (RMN)
					84 %	Condición de análisis 1 Tiempo de retención 11.54 (isómero P) 12.08 (isómero M)
30	25	3-3			ESI+: 937.6	4.5:1 (HPLC) 4.7:1 (RMN)
					78 %	Condición de análisis 3 Tiempo de retención 21.22 (isómero M) 22.49 (isómero P)

Tabla 2-4

26	3-3			ESI+: 967.8	2.1:1 (HPLC) 2.0:1 (RMN)
		55 %	Condición de análisis 6 Tiempo de retención 5.67 (isómero P) 5.80 (isómero M)		
27	3-3			ESI+: 1017.9	1.6:1 (HPLC) 1.3:1 (RMN)
		23 %	Condición de análisis 7 Tiempo de retención 12.14 (isómero M) 13.68 (isómero P)		
28	3-3			ESI+: 939.8	2.5:1 (RMN)
		70 %			
29	3-3			ESI+: 813.4	3.2:1 (RMN)
		71 %			
30	3-3			ESI+: 853.4	3.6:1 (RMN)
		91 %			
31	3-3			ESI+: 695.4	1.6:1 (HPLC)
		88 %	Condición de análisis 6 Tiempo de retención 5.36 (isómero P) 5.40 (isómero M)		

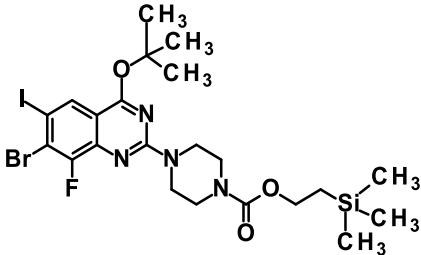
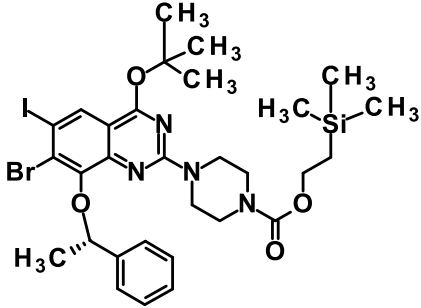
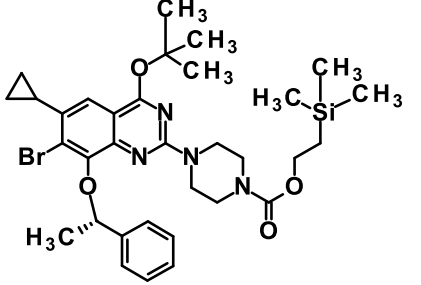
Tabla 2-5

5	32	3-3			ESI+: 925.7	7.9:1 (RMN)
					51 %	
10	33	3-3			ESI+: 964.6	4.0:1 (RMN)
					78 %	
15	34	34			ESI+: 891.6	15: 1 (HPLC)
					63 %	Condición de análisis 8 Tiempo de retención 27.05 (isómero M) 28.53 (isómero P)

Tabla 3

Ej	Sin	Material de partida	Compuesto sintético (Estructura del isómero principal)	DATOS	Enantioselectividad axial (M:P)
				Rendimiento	Condiciones de análisis con HPLC
30	35			ESI+: 981.7	3.5: 1 (HPLC) 3.4:1 (RMN)
				80.9 %	Condición de análisis 9 Tiempo de retención 45.6 (isómero M) 51.1 (isómero P)

Tabla 4

Ej	Sin	Compuesto sintético	DATOS
5 36	36		ESI+: 652.9, 654.9
10 37	37		ESI+: 755.3, 757.3
15 38	38		ESI+: 669.5, 671.5

25 Aplicabilidad industrial

De acuerdo con el método de la presente invención, en la producción de un compuesto de fórmula (I) con quiralidad axial o una sal del mismo, la quiralidad axial se puede controlar utilizando un auxiliar quiral, lo que permite la preparación selectiva de un compuesto axialmente quiral o una sal del mismo. El uso del método de la presente invención permite aumentar el rendimiento y reducir los pasos de fraccionamiento en comparación con los métodos convencionales, por consiguiente, el método resulta muy útil.