

PROCESOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE KRAS

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud invoca la prioridad de la Solicitud Provisional US N° 63/588.914 presentada el 9 de octubre de 2023 y la Solicitud Provisional US N° 63/568,880, presentada el 22 de marzo de 2024, cuyos contenidos se incorporan en toda su extensión.

ANTECEDENTES

Las proteínas Ras son parte de la familia de GTPasas pequeñas activadas por factores de crecimiento y diversos estímulos extracelulares. La familia Ras regula las vías de señalización intracelular responsables del crecimiento, la migración, supervivencia y diferenciación de las células. La activación de las proteínas Ras en la membrana celular da como resultado la unión de efectores clave y el inicio de una cascada de vías de señalización intracelular en el interior de la célula, que incluye a las vías de las quinasas RAF y PI3K. Como resultado de las mutaciones somáticas de RAS puede ocurrir un crecimiento celular descontrolado y transformación maligna, mientras que, en las células normales, la activación de las proteínas RAS está estrechamente regulada (D. Simanshu, et al., *Cell*, 2017, 170(1), 17-33).

La familia Ras está compuesta por tres miembros: KRAS, NRAS y HRAS. Los tipos de cáncer con mutaciones de RAS representan aproximadamente el 25% de los tipos de cáncer humanos. KRAS es la isoforma que muta con mayor frecuencia, y representa el 85% de todas las mutaciones de RAS, mientras que NRAS y HRAS se encuentran mutadas respectivamente en el 12% y 3% de todos los tipos de cáncer con mutaciones de RAS (D. Simanshu, et al., *Cell*, 2017, 170(1), 17-33). Las mutaciones de KRAS son predominantes entre los tres tipos de cáncer más letales: de páncreas (97%), colorrectal (44%) y de pulmón (30%) (A. D. Cox, et al. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2014**, 13(11), 828-51). La mayoría de las mutaciones de RAS ocurren en los residuos de aminoácidos 12, 13 y 61. La frecuencia de mutaciones específicas varía entre las isoformas del gen RAS y mientras que las mutaciones G12 y Q61 son predominantes para KRAS y NRAS respectivamente, las mutaciones G12, G13 y Q61 son las más frecuentes para HRAS. Además, el espectro de mutaciones en una isoforma de RAS difiere entre los diversos tipos de cáncer. Por ejemplo,

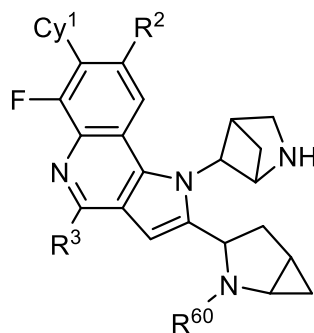
las mutaciones G12D de KRAS predominan en los tipos de cáncer de páncreas (51%), seguidas de los adenocarcinomas colorrectales (45%) y en tipos de cáncer de pulmón (17%) mientras que las mutaciones G12V de KRAS se asocian con los tipos de cáncer de páncreas (30%), seguidas de los adenocarcinomas colorrectales (27%) y adenocarcinomas de pulmón (23%) (A. D. Cox, et al. Nat. Rev. Drug. Discov., 2014, 13(11), 828-51). Al contrario, las mutaciones G12C de KRAS predominan en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que comprende 11-16% de los adenocarcinomas de pulmón, y 2-5% de los adenocarcinomas pancreáticos y colorrectales (A. D. Cox, et al. Nat. Rev. Drug. Discov., 2014, 13(11), 828-51). Los estudios genómicos realizados en cientos de líneas de células cancerosas han demostrado que las células cancerosas que albergan mutaciones de KRAS dependen en gran medida de la función de la KRAS para el crecimiento y la supervivencia celular (R. McDonald, et al., Cell, 2017, 170(3), 577-92). El papel de la KRAS mutante como impulsor oncogénico está respaldado además por una amplia evidencia experimental *in vivo* que muestra que la KRAS mutante es necesaria para la aparición temprana de tumores y su mantenimiento en modelos animales (A. D. Cox, et al. Nat. Rev. Drug. Discov., 2014, 13(11), 828-51).

En conjunto, estos hallazgos indican que las mutaciones de KRAS desempeñan un papel fundamental en los tipos de cáncer humanos. Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores dirigidos hacia KRAS, incluyendo a la KRAS mutante, será útil en el tratamiento clínico de enfermedades que se caracterizan por la participación de KRAS, incluyendo a las enfermedades caracterizadas por la participación o presencia de una mutación de KRAS.

Existe la necesidad de contar con rutas sintéticas eficaces y escalables para preparar inhibidores de KRAS. Los procesos que se divulgan en la presente cumplen con esta necesidad de proveer una ruta sintética escalable para obtener inhibidores quirales de KRAS.

SUMARIO

En la presente se divulgan procesos de preparación Inhibidores de KRAS tal como compuestos de Fórmula I:

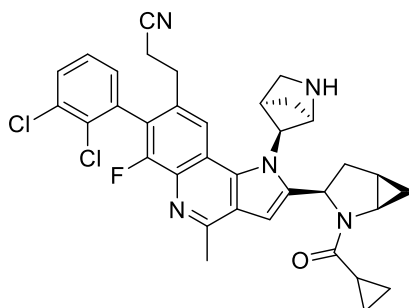


I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables son como las que se definen en la presente. También se divulgan intermediarios que son útiles para preparar dichos Inhibidores de KRAS y procesos de preparación de tales intermediarios.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se divulgan procesos de preparación de Inhibidores de KRAS potentes y selectivos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un ejemplo de tal compuesto es 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1*):



Compuesto 1*

o sus sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen su atropisómero 3-((*R_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1), sal monoclóhidrato de 3-((*R_a*)-1-

((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1-HCl), y su dihidrato de monoclóhidrato (Compuesto-1-HCl,2H₂O). Este compuesto es útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por KRAS, que incluyen distintos tipos de cáncer, tal como se divulga en la Solicitud PCT No. PCT/US2022/078048 (WO2023064857A1) y la Solicitud de Patente U.S. No. 18/046,303 (US20230144051A1), cuyos contenidos se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia.

I. Definiciones

A continuación se dan las definiciones de diversos términos utilizados para describir los procesos que se divulgan la presente. Estas definiciones son válidas para los términos, tal como se los utiliza en toda la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a no ser que se los limite de otra manera a casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

A no ser que se los defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen en general el mismo significado con que los entiende normalmente un especialista en la técnica a la que pertenece el compuesto y sus formas cristalinas. Por lo general, la nomenclatura utilizada en la presente en los procedimientos de laboratorio usados en, química orgánica y procesos químicos de elaboración es bien conocida y es la que se emplea normalmente en la técnica.

Según se los utiliza en la presente, los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (es decir, por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, "un elemento" se refiere a un elemento o a más de un elemento. Además, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitante.

En la presente, la frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuados para usar en contacto

con los tejidos de seres humanos y animales sin excesivas toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones, de manera acorde con una razonable relación beneficio/riesgo.

En la presente divulgación también se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellos derivados de los compuestos divulgados en los cuales el compuesto original se ha modificado por conversión de una unidad de ácido o base existente en su forma de sal. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de manera no taxativa, a: sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales de adición de álcalis u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y otros similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen a las sales no tóxicas del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad ácida o básica, empleando métodos químicos convencionales. Por lo general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácidos o bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, es preferible emplear medios no acuosos tales como éter, EtOAc, alcoholes (por ejemplo, MeOH, EtOH, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Se pueden ver listas de sales adecuadas en A.R. Gennaro (Ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, S. M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19, S. Gaisford en A. Adejare (Ed.), *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 23^a Ed., (Elsevier, 2020), Capítulo 17, pp. 307-14; S.M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19, T. S. Wiedmann, *et al.*, *Asian J. Pharm. Sci.*, **2016**; *11*, 722–34. D. Gupta *et al.*, *Molecules*, **2018**, 23(7), 1719; P.H. Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002) y en P.H. Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2^a Ed. (Wiley, 2011).

Tal como se lo utiliza en la presente, el término “aproximadamente” será entendido por las personas con conocimientos normales en la materia y su significado variará en cierta medida dependiendo del contexto en que se lo utilice. Tal como se lo utiliza en la presente cuando se hace referencia a un valor medible, por ejemplo una cantidad, una

duración temporal, etc., el término “aproximadamente” se utiliza con la intención de abarcar variaciones de $\pm 10\%$, incluyendo $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, y $\pm 0,1\%$ del valor especificado, ya que dichas variaciones son apropiadas para realizar los métodos que se divulgan.

En la técnica se entiende que las expresiones “temperatura ambiente” y “temperatura de la habitación” se refieren en general a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de entre aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Puede ser que en diversos lugares de la presente memoria descriptiva se describan variables que definen grupos conectores divalentes. Cuando la estructura requiere un grupo conector, se entiende que las variables de Markush que se mencionan para ese grupo son grupos conectores. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo conector y la definición de grupo de Markush para esa variable menciona “alquilo” o “arilo”, entonces se entiende que el “alquilo” o “arilo” representa a un grupo conector alquileno o un grupo arileno, respectivamente.

El término “sustituido” se refiere a que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente al hidrógeno como un “sustituyente” unido a otro grupo. A no ser que se indique otra cosa, el término “sustituido” se refiere a cualquier nivel de sustitución, por ejemplo, mono, di, tri, tetra o penta, donde dicha sustitución está permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Se debe entender que la sustitución en un determinado átomo está limitada por la valencia. Se debe entender que la sustitución en un determinado átomo da como resultado una molécula químicamente estable. La frase “opcionalmente sustituido” se refiere a no sustituido o sustituido. El término “sustituido” se refiere a que se elimina un átomo de hidrógeno y se lo reemplaza por un sustituyente. Un único sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno.

El término “C_{n-m}” indica un rango que incluye a los puntos finales, donde n y m son números enteros e indican el número de átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆ y otros similares.

El término “alquilo” empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. El término “C_{n-m} alquilo”, se refiere a un grupo alquilo que tiene entre n y m átomos de carbono. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. En algunas formas de realización, el grupo alquilo contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, entre 1 y 4 átomos de carbono, entre 1 y 3 átomos de carbono, o entre 1 y 2 átomos de carbono. Algunos ejemplos de unidades alquilo incluyen, de manera no taxativa, a: grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *ter*-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y otros similares.

El término “alquenilo” empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo alquenilo corresponde formalmente a un alquenilo con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquenilo al resto del compuesto. El término “C_{n-m} alquenilo” se refiere a un grupo alquenilo que tiene entre n y m átomos de carbono. En algunas formas de realización, la unidad alquenilo contiene entre 2 y 6, entre 2 y 4, o entre 2 y 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquenilo incluyen, de manera no taxativa, a: etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo y otros similares.

Los términos “halo” o “halógeno”, usados solos o en combinación con otros términos, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas formas de realización, “halo” se refiere a un átomo de halógeno que se selecciona entre F, Cl o Br. En algunas formas de realización, los grupos halo son F.

Tal como se lo usa en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno. El término “C_{n-m} haloalquilo” se refiere a un grupo C_{n-m} alquilo que tiene entre n y m átomos de carbono y entre por lo menos uno y {2(n a m)+1} átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas formas de realización, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y otros similares. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

El término “cicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo no aromático (monocíclico, bicíclico o policíclico), que incluye grupos alquilo y alqueno ciclados. El término “C_{n-m} cicloalquilo” se refiere a un cicloalquilo que tiene entre n y m átomos de carbono como miembros del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) y espiro. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono formadores del anillo (C₃₋₇). En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 6 miembros del anillo, entre 3 y 5 miembros del anillo, o entre 3 y 4 miembros del anillo. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es un alquilo monocíclico o bicíclico. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es un grupo C₃₋₆ cicloalquilo monocíclico. Opcionalmente, los átomos de carbono formadores del anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar oxidados para formar un grupo oxo o sulfuro. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En la definición de cicloalquilo también se incluyen unidades que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados al anillo cicloalquilo (es decir, que tienen un enlace en común con el mismo), por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y otros similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir

a través de cualquier átomo formador del anillo incluyendo un átomo formador del anillo aromático fusionado. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, y otros similares. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Según se lo usa en la presente, el término “éster” se refiere a la sustitución del hidrógeno de un ácido por un grupo alquilo u otro grupo orgánico. Por ejemplo, los ésteres se representan por $\text{-CO}_2\text{R}$, donde R es un átomo de carbono de un grupo orgánico. Los ésteres también pueden estar en forma de ésteres borónicos representados por -B(OR)_2 , donde R es un átomo de carbono de un grupo orgánico. Los ésteres borónicos comunes incluyen al éster con pinacol del ácido alilborónico (que también se denomina "éster de pinacol"), éster con trimetilenglicol del ácido fenilborónico y diisopropoximetilborano.

La preparación de los compuestos provistos en la presente puede incluir la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede ser determinada fácilmente por un especialista en la materia. La química de los grupos protectores se describe, por ejemplo, en Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., “Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry,” *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; y Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., (Wiley, 2006).

Tal como se lo utiliza en la presente, “grupo protector” se refiere a un marco molecular que se introduce en un grupo funcional específico en una molécula polifuncional para bloquear su reactividad en las condiciones de reacción necesarias para realizar modificaciones en otras partes de la molécula. Como tal, la frase “grupo protector de

nitrógeno” se refiere a un grupo protector como el descrito anteriormente que protege o enmascara un átomo de nitrógeno. La frase “grupo protector hidrolizable” se refiere a un grupo protector como el descrito anteriormente que se puede hidrolizar o escindir en condiciones ácidas o básicas.

En algunas formas de realización, el grupo protector es benciloxycarbonilo (Cbz), 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo (Teoc), 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etoxycarbonilo (Tsc), *ter*-butoxycarbonilo (Boc), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), 2-adamantilcarbonilo (2-Adoc), 2,4-dimetilpent-3-iloxycarbonilo (Doc), ciclohexiloxycarbonilo (Hoc), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (TcBoc), vinilo, 2-cloroetilo, 2-fenilsulfonietilo, alilo, bencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, difenil-4-piridilmetilo, N',N'-dimetilhidrazinilo, metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), *t*-butoximetilo (Bum), benciloximetilo (BOM), o 2-tetrahidropiranilo (THP). En algunas formas de realización, el grupo protector es metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), alilo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), o pivoílo (Piv). En algunas formas de realización, el grupo protector es 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), o tosilo (Ts). En algunas formas de realización, el grupo protector es *ter*-butoxycarbonilo (Boc).

Tal como se la utiliza en la presente, la frase “reactivo de grupo protector” se refiere a un reactivo que introduce un grupo protector en otro reactivo durante un procedimiento. Los reactivos de grupos protectores incluyen reactivos que protegen un átomo de nitrógeno libre o un átomo de oxígeno libre. Algunos ejemplos de reactivos de grupos protectores incluyen, de manera no taxativa, MOMCl, MEMCl, Boc₂O, TrtCl, SEMCl, BnCl, PivCl, TBDPSCl, TIPSCl, TMSCl y BzCl.

Tal como se lo utiliza en la presente, el término “agente de acoplamiento” se refiere a una especie química que contribuye a la formación de un enlace carbono-carbono en una reacción entre una especie que tiene un grupo saliente y una especie reactiva. Algunos ejemplos de reactivos de acoplamiento incluyen, de manera no taxativa, a un catalizador de

paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(di-ter-butil)-dimetilaminofenilfosfona paladio (II) (Pd-132), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y acetato de paladio (II) en combinación con reactivos tales como n-Bu₄NOAc, Cs₂CO₃, piperidina, yoduro de cobre, dietilamina, K₂CO₃, NiCl₂-glima, NiBr₂-glima, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio y KOH.

Tal como se lo utiliza en la presente, el término "agente halogenante" se refiere a un reactivo que introduce un grupo halo según se definió anteriormente en un reactivo. Como tal, un agente bromante introduce un grupo bromo en un reactivo y un agente yodante introduce un grupo yodo en un reactivo. Algunos ejemplos de agentes halogenantes incluyen, de manera no taxativa, a: halógenos elementales, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, compuestos interhalogenados, por ejemplo, BrF₃, IF₅, ICl, y N-haloimidaz, por ejemplo, NCS, NBS o NIS.

Tal como se la utiliza en la presente, la frase "agente reductor" se refiere a una especie química que dona un electrón o hidruro en una reacción redox. Algunos ejemplos de agentes reductores incluyen, de manera no taxativa, a: NaBH₄, LiAlH₄, hidruro de sodio, Red-Al, amalgama de sodio, diborano, gas hidrógeno, Xantphos, Cu(OAc)₂, y polimetilhidrosiloxano (PMHS), solos o en combinación.

Tal como se la utiliza en la presente, la frase "reactivo alquilante" se refiere a especies químicas que introducen un grupo alquilo según se definió anteriormente en un reactivo. Algunos ejemplos de agentes alquilantes incluyen, de manera no taxativa, a: haloalcanos, tales como bromoalcanos y yodoalcanos, por ejemplo, MeI, y ésteres de alquilo sulfonato, tales como alquilo metanosulfonatos, alquilo arenosulfonatos, o alquilo trifluorometanosulfonatos.

Tal como se la utiliza en la presente, la frase "agente carbonilante" se refiere a especies químicas que introducen un grupo carbonilo (C=O) en un reactivo. Algunos ejemplos de agentes carbonilantes incluyen, de manera no taxativa, a: fosgeno, trifosgeno,

y 1,1'-carbonildimidazol.

Las reacciones de los procedimientos descritos en la presente se pueden llevar a cabo a temperaturas apropiadas que pueden ser fácilmente determinadas por los técnicos especialistas. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el solvente, si está presente; de la termodinámica de la reacción (por ejemplo, puede ser necesario llevar a cabo las reacciones vigorosamente exotérmicas a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación alta puede necesitar temperaturas elevadas).

Las reacciones de los procedimientos descritos en la presente se pueden llevar a cabo al aire o bajo una atmósfera inerte. Normalmente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos al aire se pueden llevar a cabo utilizando técnicas de síntesis para sustancias sensibles al aire que son bien conocidas por los especialistas en la materia.

En algunas formas de realización, la preparación de compuestos puede incluir la adición de ácidos o bases para efectuar, por ejemplo, la catálisis de una reacción deseada o la formación de formas salinas tales como la adición de ácidos.

Tal como se lo utiliza en la presente, el término "ácido" se refiere a cualquier especie que pueda donar un protón o formar un enlace covalente con un par de electrones. Algunos ejemplos de ácidos pueden ser ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen HCl, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido benzoico, ácido 4-nitrobenzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido propiólico, ácido butírico, ácido 2-butanoico, ácido vinyl acético, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

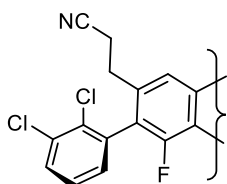
Tal como se lo utiliza en la presente, el término "base" se refiere a cualquier especie

que contiene un orbital lleno que contiene un par de electrones que no está relacionado con el enlace. Algunos ejemplos de bases incluyen LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ y Cs₂CO₃. Algunos ejemplos de bases fuertes incluyen, de manera no taxativa, hidróxido, alcóxidos, amidas metálicas, hidruros metálicos, dialquilamidas metálicas y arilaminas, donde; los alcóxidos incluyen a las sales de litio, sodio y potasio de metóxido, etóxido y t-butoóxido; las amidas metálicas incluyen a la amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; los hidruros metálicos incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y los dialquilamidos metálicos incluyen a las sales de sodio y potasio de amidas [azanidas] sustituidas con metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, TMS y ciclohexilo.

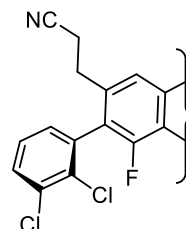
Puede ser que en la presente se usen las siguientes abreviaturas: AcOH (ácido acético); aq. (acuoso); br (amplio); calc. (calc.); Cs₂CO₃ (carbonato de cesio); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DCM (diclorometano); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (sulfóxido de dimetilo); Et (etil); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); eq. (equivalente(s)); g (gramo(s)); h (hora(s)); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); Hz (Hertz); J (constante de acoplamiento); K₂CO₃ (carbonato de potasio); KOH (hidróxido de potasio); L (litro(s)); LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas); Li₂CO₃ (carbonato de litio); LiOH (hidróxido de litio); m (multiplete); M (molar); MS (espectrometría de masas); Me (metil); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minuto(s)); mL (mililitro(s)); mmol (milimol(es)); mol (mol(es)); MTBE (metil *ter*-butil éter); N (normal); NaBH₄ (borohidruro de sodio); NaBH₃CN (cianoborohidruro de sodio); Na₂CO₃ (carbonato de sodio); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); NBS (N-bromosuccinimida); NCS (N-clorosuccinimida); NIS (N-yodosuccinimida); NEt₃ (triethylamina); NLT (no menos de); nM (nanomolar); NMP (N-metil-2-pirrolidinona); RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Ph (fenil); pM (picomolar); r.t. (temperatura ambiente), s (singlete); t (triplete o terciario); ter- (terciario); tt (triplete de

tripletes); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TMS (trimetilsilil), % en peso (porcentaje en peso). La salmuera es cloruro de sodio acuoso saturado. *In vacuo* es al vacío.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de atropisómeros (es decir, diastereoisómeros conformacionales) que pueden ser estables a la temperatura ambiente y separables, por ejemplo, mediante cromatografía. Por ejemplo, los compuestos provistos en la presente pueden existir en forma de atropisómeros en los cuales la conformación del diclorofenilo con respecto al resto de la molécula es según se muestra a continuación mediante las fórmulas parciales Fórmula (II-A) o Fórmula (II-B). Se entiende que las referencias a los compuestos descritos en la presente o a cualquiera de las formas de realización incluye a todas las formas atropisoméricas de los compuestos, incluyendo, sin limitación, a las formas atropisoméricas representadas por las siguientes Fórmula (II-A) o Fórmula (II-B). La asimetría de los atropisómeros se asigna como R_a o S_a , según se determina mediante métodos convencionales de caracterización de puntos de asimetría.



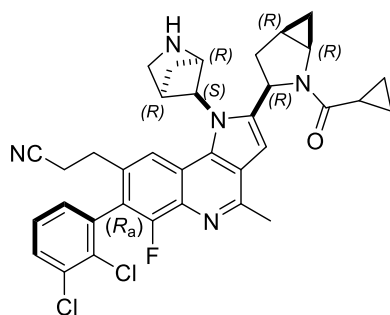
(II-A)



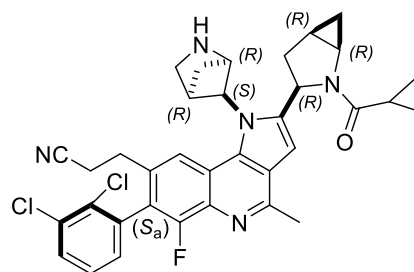
(II-B)

Por ejemplo, el Compuesto 1* puede existir como dos atropisómeros que son estables a la temperatura ambiente, 3-((R_a)-1-((1R,4R,5S)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5- il)-2-((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro -4-metil-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1) y 3-((S_a)-1-((1R,4R,5S)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1R,3R,5R)-2-

(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-8 -il)propanonitrilo.



Forma (*R_a*)

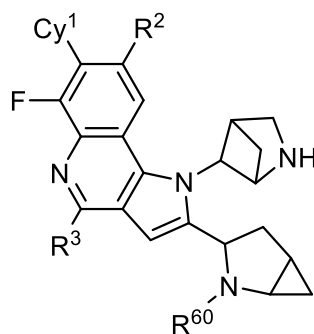


Forma (*S_a*)

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a métodos para la preparación de compuestos de Fórmula I, incluyendo al Compuesto 1*, y a intermediarios utilizados para la preparación de compuestos de Fórmula I, incluyendo al Compuesto 1*, donde hay un exceso de un atropisómero en comparación con el otro isómero. El término “pureza atropisomérica” se refiere al porcentaje de un determinado atropisómero que está presente en el compuesto en comparación con la cantidad total del compuesto. En algunas formas de realización, la pureza atropisomérica de cada uno de los compuestos atropisoméricos descritos en la presente puede ser mayor de 50%, por ejemplo aproximadamente 80% o mayor, aproximadamente 90% o mayor, aproximadamente 95% o mayor, aproximadamente 96% o mayor, aproximadamente 97% o mayor, aproximadamente 98% o mayor, aproximadamente 99% o mayor, aproximadamente 99,5% o mayor, o aproximadamente 99,9% o mayor. Cuando la pureza enantiomérica de un compuesto atropisomérico es aproximadamente 95% o mayor, aproximadamente 96% o mayor, aproximadamente 97% o mayor, aproximadamente 98% o mayor, aproximadamente 99% o mayor, aproximadamente 99,5% o mayor, o aproximadamente 99,9% o mayor, el compuesto atropisomérico se puede considerar “sustancialmente libre” del atropisómero alternativo.

II. Procesos

En un aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



en donde

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

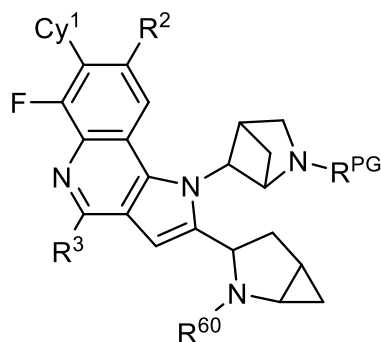
cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo;

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D;

R⁶⁰ se selecciona entre C₁₋₃ alquilo, halo, y C(O)R^{b60}; y

R^{b60} se selecciona entre H, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo;

que comprende desproteger un compuesto de Fórmula II:



II

en donde

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

para producir el compuesto de Fórmula I.

En algunas formas de realización, R^2 es CH_2CH_2CN .

En algunas formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R^3 es metilo.

En algunas formas de realización, R^{60} es $C(O)R^{b60}$. En algunas formas de realización, R^{b60} es ciclopropilo.

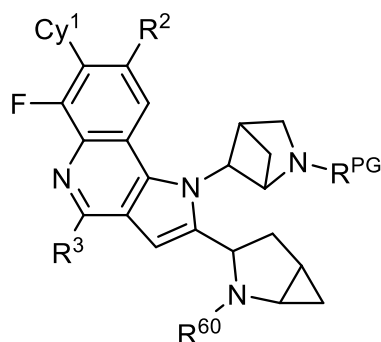
En algunas formas de realización, R^{PG} es un grupo protector hidrolizable y la desprotección comprende hidrolizar el compuesto de Fórmula II. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^{PG} es *tert*-butiloxycarbonilo. En otras formas de realización, la desprotección comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II con un ácido. En algunas formas de realización, la desprotección comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II con un ácido de Lewis. En aún otras formas de realización, el ácido es HCl. En otras formas de realización, el ácido es un haluro de trialquilsililo, por ejemplo TMSI (yoduro de trimetilsililo).

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente hidroxílico o mezclas de los mismos, por ej. agua, MeOH o EtOH. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente halogenado o mezclas de los mismos, por ej., DCM, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o 1,1,1-

tricloroetano. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en más de una etapa, por ej., tratamiento con un ácido de Lewis en la presencia de un agente halogenado, seguido por la adición de un solvente hidroxílico.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, o aproximadamente 100 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a temperatura ambiente.

En otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula II:



II

en donde

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

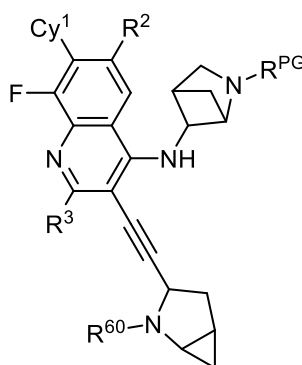
cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo;

cada R^{30} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo, halo, y D;

R^{60} se selecciona entre C_{1-3} alquilo, halo, y $C(O)R^{b60}$; y

R^{b60} se selecciona entre H, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, y C_{3-6} cicloalquilo;

que comprende ciclizar un compuesto de Fórmula III:



III

para formar el compuesto de Fórmula II.

En algunas formas de realización, R² es CH₂CH₂CN.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización, R⁶⁰ es C(O)R^{b60}.

En algunas formas de realización, R^{b60} es ciclopropilo.

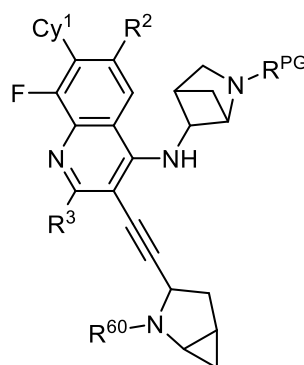
En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

En algunas formas de realización, la ciclización comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con una base. Algunos ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonatos de metal alcalino, por ej., K₂CO₃ o Cs₂CO₃.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente aprótico polar o mezclas de los mismos, por ej., THF, 1,4-dioxano, MeCN, DMF, DMSO o NMP.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 150 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 120 °C, aproximadamente 130 °C, aproximadamente 140 °C, aproximadamente 150 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 90 °C, o entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 85 °C.

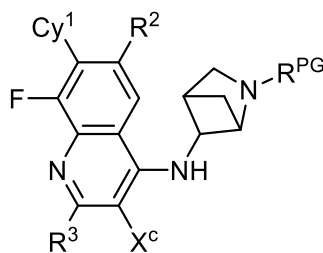
En aún otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula III:



III

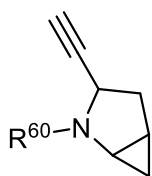
que comprende

acoplar un compuesto de Fórmula IV:



IV

con un compuesto de Fórmula V:



V

para formar el compuesto de Fórmula III

en donde

X^c es Cl, Br, o I;

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo;

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D;

R⁶⁰ se selecciona entre C₁₋₃ alquilo, halo, y C(O)R^{b60}; y

R^{b60} se selecciona entre H, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, y C₃₋₆ cicloalquilo.

En algunas formas de realización, X^c es Cl. En algunas formas de realización, X^c es Br. En algunas formas de realización, X^c es I.

En algunas formas de realización, R² es CH₂CH₂CN.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización, R^{b60} es C(O)R^{b60}. En algunas formas de realización, R^{b60} es ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

En algunas formas de realización, X^c es I.

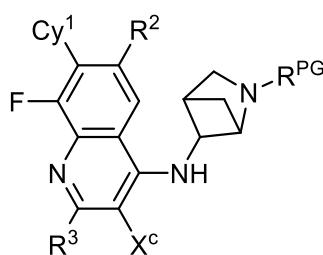
El acoplamiento se puede realizar en la presencia de un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados pueden incluir catalizadores de paladio(0), por ej., *catalizadores de* Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄ y paladio(II), por ej., Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(dppe)Cl₂, Pd(dppp)Cl₂, o Pd(dppf)Cl₂. Los catalizadores de paladio(II) también incluyen, por ej., acetato de paladio(II). En algunas formas de realización, la reacción opcionalmente se puede realizar en la presencia de un cocatalizador, tal como un cocatalizador de cobre, por ej., un haluro de cobre, tal como CuI, pero la reacción también se puede realizar en condiciones libres de cobre. El acoplamiento se puede realizar en la presencia de una base. Las bases adecuadas pueden incluir bases amina, por ej., NEt₃ o DIPEA. Otras bases adecuadas incluyen carbonatos de metal alcalino, por ej., K₂CO₃ o Cs₂CO₃. Otras bases adecuadas incluyen sales de ácido carboxílico tal como sales acetato, por ej., NaOAc o *n*-Bu₄NOAc.

El acoplamiento se puede realizar en la presencia de un reactivo de fosfina. Los reactivos de fosfina pueden incluir tris (4-fluorofenil)fosfina y trifenilfosfina.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente aprótico polar o mezclas de los mismos, por ej., THF, 1,4-dioxano, MeCN, DMF, o NMP. Los solventes apróticos polares también incluyen, por ej., DMSO.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C, tal como aproximadamente 80 °C.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula IV:



IV

en donde

X^c es Cl, Br, o I;

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

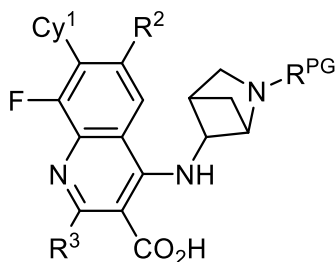
Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D;

que comprende halogenar un compuesto de Fórmula VI:



VI

para formar el compuesto de Fórmula IV.

En algunas formas de realización, R² es CH₂CH₂CN.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

En algunas formas de realización, X^c es Cl. En algunas formas de realización, X^c es Br. En algunas formas de realización, X^c es I.

En algunas formas de realización, la halogenación comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IV con un agente halogenante.

En aún otras formas NCS. En algunas formas de realización la halogenación es bromación, y el agente de halogenación es un agente de bromación, por ej., NBS. En algunas formas de realización, la halogenación es yodación, y el agente de halogenación es un agente de yodación, por ej., NIS.

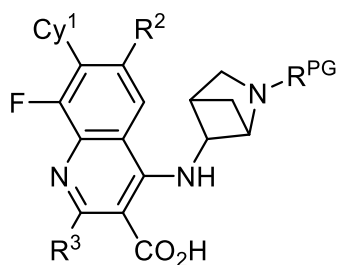
En algunas formas de realización, la halogenación comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IV con un agente de yodación. Un ejemplo de agente de yodación adecuado es *N*-iodosuccinimida.

La halogenación se puede realizar en la presencia de una base. En aún otras formas de realización, la base es una base fosfato. En algunas formas de realización, la base es fosfato trisódico.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente aprótico polar o mezclas de los mismos, por ej., THF, 1,4-dioxano, o MeCN.

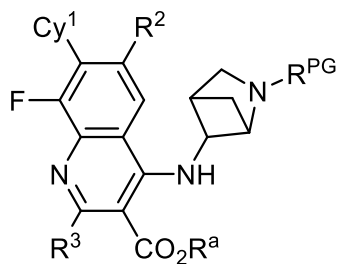
En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, o aproximadamente 50 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a aproximadamente temperatura ambiente

En un aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula VI:



VI

que comprende hidrolizar un compuesto de Fórmula VII:



VII

en donde

R^a es C_{1-3} alquilo;

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

R^2 se selecciona entre C_{2-4} alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy^1 es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} ;

R^3 es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{30} ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo; y

cada R^{30} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo, halo, y D;

para formar el compuesto de Fórmula VI.

En algunas formas de realización, R^2 es CH_2CH_2CN .

En algunas formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R^3 es metilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

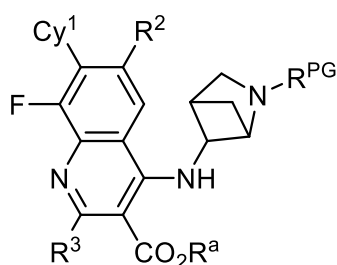
En algunas formas de realización, R^a es etilo.

En algunas formas de realización, la hidrolización se realiza haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula VI en la presencia de una base. Algunos ejemplos de bases adecuadas incluyen bases de carbonato de metal alcalino tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 . Otros ejemplos de bases adecuadas incluyen bases de hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo tal como NaOH o KOH. Otros ejemplos de bases adecuadas incluyen bases de trialquilóxido de metal alcalino tal como NaOTMS o KOTMS. En otras formas de realización, la base es NaOTMS. En aún otras formas de realización, la base es NaOH.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente hidroxílico o mezclas de los mismos, por ej. agua, MeOH o EtOH. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de agua. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de agua y uno o más cosolventes miscibles en agua, por ej., THF, 1,4-dioxano, MeCN, MeOH o EtOH.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 60 °C, tal como aproximadamente 50 °C.

En otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula VII:



VII

en donde

R^a es C₁₋₃ alquilo;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

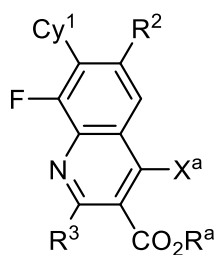
Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R^3 es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{30} ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo; y

cada R^{30} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo, halo, y D;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VIII:

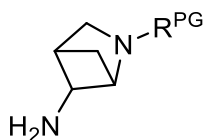


VIII

en donde

Xᵃ es halo o OH;

con un compuesto de Fórmula IX:



IX

en donde

Rᵀᴳ es un grupo protector de nitrógeno;

para formar el compuesto de Fórmula VII.

En algunas formas de realización, R² es CH₂CH₂CN.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

En algunas formas de realización, R^a es etilo.

En algunas formas de realización, X^a es Cl o OH. En algunas formas de realización, X^a es Cl. En algunas formas de realización, X^a es OH.

En algunas formas de realización, la reacción se realiza en la presencia de una base. En otras formas de realización, la base es una base de trialkilamina tal como NEt₃ o DIPEA. En algunas formas de realización, la reacción se realiza en ausencia de una base.

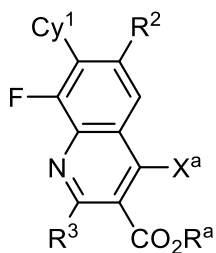
En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula IX es una sal del mismo. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula IX es una sal oxalato.

En algunas formas de realización, la reacción se realiza en la presencia de una sal de litio, por ej., LiCl o Li₂CO₃.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente aprótico polar o mezclas de los mismos, por ej., THF, 1,4-dioxano, MeCN, DMF, DMSO o NMP.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 150 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 120 °C, aproximadamente 130 °C, aproximadamente 140 °C, aproximadamente 150 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 90 °C, o a aproximadamente 80 °C.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula VIII:



VIII

en donde

R^a es C₁₋₃ alquilo;

X^a es halo o OH;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

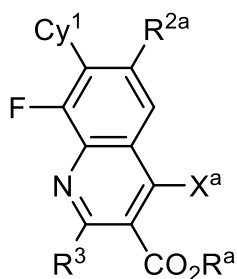
Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D;

que comprende reducir un compuesto de Fórmula X:



X

en donde

R^{2a} se selecciona entre C_{2-4} alquenilo opcionalmente sustituido con CN;

para formar el compuesto de Fórmula VIII.

En algunas formas de realización, R^{2a} es $CH=CHCN$ y R^2 es CH_2CH_2CN .

En algunas formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R^3 es metilo.

En algunas formas de realización, R^a es etilo.

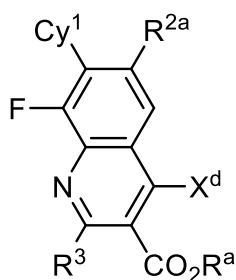
En algunas formas de realización, X^a es Cl o OH. En algunas formas de realización, X^a es Cl. En algunas formas de realización, X^a es OH.

En algunas formas de realización, la reducción comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula X con un agente reductor. El agente reductor puede ser un agente reductor de silano tal como polimetilhidrosiloxano (PMHS). La reacción se puede realizar en la presencia de un catalizador de cobre formado por una sal de cobre (II) adecuada tal como $Cu(OAc)_2$ y un ligando adecuado tal como Xantphos o DPEphos. En otras formas de realización el agente reductor puede ser un borohidruro tal como $NaBH_4$ o $NaBH_3CN$.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos, por ej., tolueno, *tert*-butanol, THF, 1,4-dioxano, MeCN o piridina.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, o aproximadamente 100 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 70 °C, entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 60 °C o a aproximadamente 50 °C o aproximadamente 60 °C.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula X-A:



X-A

en donde

R^a es C₁₋₃ alquilo;

X^d es halo;

R^{2a} se selecciona entre C₂₋₄ alquilo y C₂₋₄ alquenoilo, ambos opcionalmente sustituidos con CN;

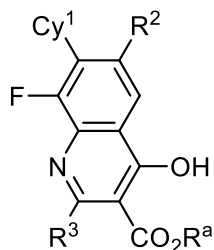
Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D;

que comprende halodeshidroxilar un compuesto de Fórmula XI:



XI

para formar el compuesto de Fórmula X.

En algunas formas de realización, R^2 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. En algunas formas de realización, R^2 es $\text{CH}=\text{CHCN}$.

En algunas formas de realización, R^{2a} es $\text{CH}=\text{CHCN}$.

En algunas formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R^3 es metilo.

En algunas formas de realización, R^a es etilo.

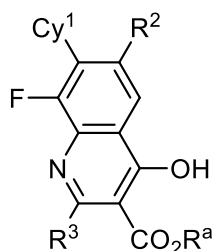
En algunas formas de realización, X^d es Cl, Br, o I. En algunas formas de realización, X^d es Cl.

En algunas formas de realización, la halodeshidroxilación comprende clorodeshidroxilación. La halodeshidroxilación se puede realizar en la presencia de un agente de halodeshidroxilación (o clorodeshidroxilación) adecuado tal como cloruro de fosforilo (POCl_3) o cloruro de tionilo. En aún otras formas de realización, la halodeshidroxilación se realiza en la presencia de un catalizador adecuado tal como cloruro de benciltriethylamonio (BTEAC).

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos, por ej., tolueno, THF, 1,4-dioxano, *N,N*-dietilanilina, o MeCN.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, o aproximadamente 100 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 70 °C, tal como entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 60 °C.

En un aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XI:



XI

en donde

R^a es C₁₋₃ alquilo;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

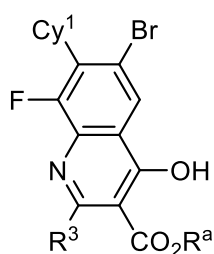
R² se selecciona entre C₂₋₄ alquenilo opcionalmente sustituido con CN;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D;

que comprende acoplar un compuesto de Fórmula XII:



XII

con un C₂₋₄ alqueno que está opcionalmente sustituido con CN para formar el compuesto de Fórmula XI.

En algunas formas de realización, R² es CH=CHCN.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización, R^a es etilo.

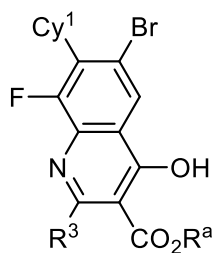
En algunas formas de realización, el C₂₋₄ alqueno que está opcionalmente sustituido con CN es acrilonitrilo.

El acoplamiento se puede realizar en la presencia de un catalizador. El catalizador puede ser un catalizador de paladio, tal como un catalizador de paladio(0) o paladio(II). En aún otras formas de realización, el catalizador de paladio es bis(di-*tert*-butil)-(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloridopaladio (II) (Pd-132) (Pd-132).

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos, por ej., tolueno, THF, 1,4-dioxano, *N,N*-dietilanolina, o MeCN.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 110 °C, o aproximadamente 120 °C,. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 100 °C, o entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 90 °C., tal como a aproximadamente 85 °C.

En otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XII:



XII

en donde

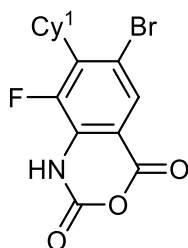
Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁-₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁-₃ alquilo y halo;

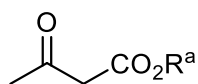
cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁-₃ alquilo, halo, y D;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIII:



XIII

con un compuesto de Fórmula XIV:



XIV;

en donde Rᵃ es C₁-₃ alquilo;

para formar el compuesto de Fórmula XII.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

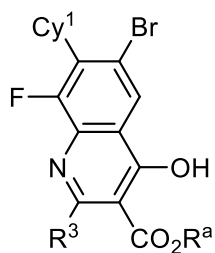
En algunas formas de realización, R^a es etilo.

En algunas formas de realización, la reacción se realiza en la presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen sales de ácido carboxílico, tal como sales acetato. Algunos ejemplos de sales de ácido carboxílico adecuadas incluyen sales de amonio, de tetralquilamonio o de metal alcalino. En algunas formas de realización la base es un acetato de metal alcalino tal como acetato de sodio o acetato de potasio.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos, por ej., tolueno, xileno o DMSO.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 150 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 120 °C, aproximadamente 130 °C, aproximadamente 140 °C, o aproximadamente 150 °C,. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 120 °C, o entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C.

En otro aspecto en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XII:



XII

en donde

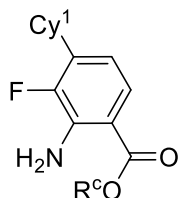
Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo;

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D;

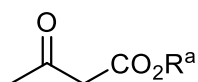
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XIII:



XIIIa

en donde R^c es C₁₋₃ alquilo;

con un compuesto de Fórmula XIV:



XIV;

en donde R^a es C₁₋₃ alquilo;

para formar el compuesto de Fórmula XII.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización, R^a es etilo.

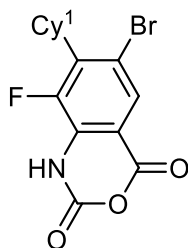
En algunas formas de realización, R^c es metilo.

En algunas formas de realización, la reacción se realiza en la presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen alcóxidos metálicos. Entre los ejemplos de alcóxidos se incluyen metóxido y etóxido. En algunas formas de realización la base es alcóxido metálico tal como etóxido de sodio, metóxido de sodio, y metóxido de potasio.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos, por ej., tolueno, xileno o DMSO.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 150 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 120 °C, aproximadamente 130 °C, aproximadamente 140 °C, o aproximadamente 150 °C,. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 120 °C, o entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a reflujo.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XIII:



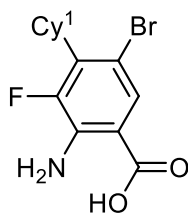
XIII

en donde

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo;

que comprende carbonilar un compuesto de Fórmula XV:



XV

para formar el compuesto de Fórmula XIII.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

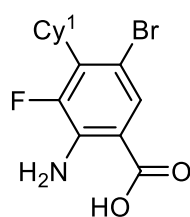
En algunas formas de realización, la carbonilación comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XV con un agente de carbonilación tal como trifosgeno.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos. Los solventes adecuados pueden incluir THF, 1,4-dioxano, o MeCN.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C,

aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, o aproximadamente 100 °C,. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C, tal como a aproximadamente 60 °C.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XV:



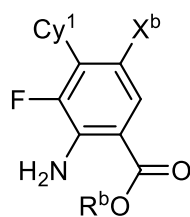
XV

en donde

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

que comprende hidrolizar un compuesto de Fórmula XVI:



XVI

en donde

X^b es Cl, Br, o I;

R^b es C₁₋₃ alquilo;

para formar el compuesto de Fórmula XV.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R^b es metilo.

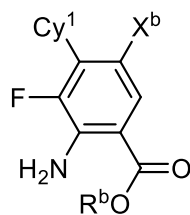
En algunas formas de realización, X^b es Br.

En algunas formas de realización, la hidrolización comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XVI en la presencia de una base. Algunos ejemplos de bases adecuadas incluyen bases de carbonato de metal alcalino tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃. Otros ejemplos de bases adecuadas incluyen bases de hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo tal como NaOH o KOH. Otros ejemplos de bases adecuadas incluyen bases de trialquilóxido de metal alcalino tal como NaOTMS o KOTMS. En otras formas de realización, la base es NaOTMS. En aún otras formas de realización, la base es NaOH.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente hidroxílico o mezclas de los mismos, por ej. agua, MeOH o EtOH. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de agua. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de agua y uno o más cosolventes miscibles en agua, por ej., THF, 1,4-dioxano, MeCN, MeOH o EtOH.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 60 °C, tal como aproximadamente 50 °C.

En un aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XVI:



XVI

en donde

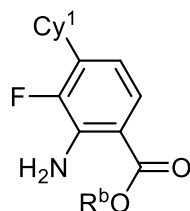
X^b es Cl, Br, o I;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

R^b es C₁₋₃ alquilo;

que comprende halogenar un compuesto de Fórmula XVII:



XVII

para formar el compuesto de Fórmula XVI.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R^b es metilo.

En algunas formas de realización, X^b es Br.

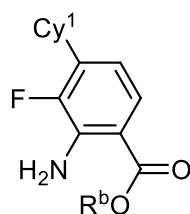
En algunas formas de realización, la halogenación comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VII con un agente halogenante. En otras formas de realización, la halogenación es bromación. En aún otras formas de realización, el agente de halogenación

es un agente de bromación. En aún otras formas de realización, el agente de halogenación es *N*-bromosuccinimida (NBS).

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos. Los solventes adecuados pueden incluir solventes apróticos molares y mezclas de los mismos, por ej., THF, 1,4-dioxano, o MeCN.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, o aproximadamente 100 °C,. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C, o entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C tal como a aproximadamente 60 °C.

En otro aspecto , en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XVII:



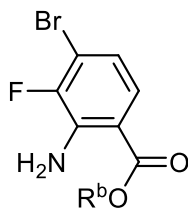
XVII

en donde

R^b es C₁₋₃ alquilo;

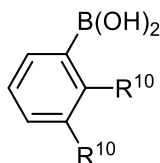
Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

que comprende acoplar un compuesto de Fórmula XVIII:



XVIII

con un compuesto de Fórmula XIX:



XIX

o un éster del mismo;

en donde

cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo;

en la presencia de un catalizador de paladio para formar el compuesto de Fórmula XVII.

En algunas formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R^b es metilo.

En algunas formas de realización, cada R^{10} es Cl.

En algunas formas de realización, el acoplamiento se realiza en la presencia de un catalizador. El catalizador can un catalizador de paladio, tal como un catalizador de paladio(0) o paladio(II). En aún otras formas de realización, el catalizador de paladio es bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (Pd-132).

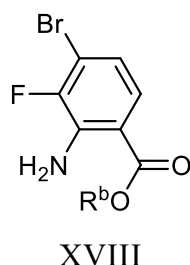
En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de una base adecuada. En algunas formas de realización, la base es una base de carbonato de

metal alcalino por ej., K_2CO_3 o Cs_2CO_3 . En algunas formas de realización, la base es una base de fluoruro de metal alcalino, por ej., KF o CsF.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos, por ej., THF, 1,4-dioxano, o MeCN.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 110 °C, o aproximadamente 120 °C. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 90 °C, o entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C., tal como a aproximadamente 70 °C.

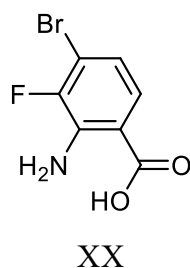
En aún otro aspecto, en la presente se provee un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XVIII:



en donde

R^b es C_{1-3} alquilo;

que comprende esterificar un compuesto de Fórmula XX:



para formar el compuesto de Fórmula XVIII.

En algunas formas de realización, R^b es metilo.

En algunas formas de realización, la esterificación comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XX con un agente alquilante. En algunas formas de realización, el agente alquilante es $(R^b)_2SO_4$, en donde R^b es C_{1-3} alquilo. En aún otras formas de realización, el agente alquilante es sulfato de dimetilo.

En aún otras formas de realización, la reacción se realiza en la presencia de una base. En algunas formas de realización, la base es una base de carbonato de metal alcalino por ej., K_2CO_3 o Cs_2CO_3 .

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado o mezclas de los mismos, por ej., THF, 1,4-dioxano, o MeCN.

En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, tal como una temperatura de aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $15\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, o aproximadamente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas formas de realización, la reacción se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, o entre aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $50\text{ }^{\circ}\text{C}$., tal como a aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^2 es CH_2CH_2CN .

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^2 es $CH=CHCN$.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^{2a} es $CH=CHCN$.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^3 es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^3 es metilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^{60} es $C(O)R^{b60}$. En algunas formas de realización, R^{b60} es ciclopropilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^{PG} es *tert*-butiloxycarbonilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, X es I.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, X^a es Cl o OH. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, X^a es Cl. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, X^a es OH.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, X^b es Br.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, X^c es I.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^a es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^a es etilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^b es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^b es metilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, R^c es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^c es metilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula I es 3-(1-(2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-(2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula I es 3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1*), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es 3-((R_a)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1). En algunas formas de realización, el

compuesto de Fórmula I es sal monoclóridato de 3-((*R_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1-HCl). En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es dihidrato de sal monoclóridato de 3-((*R_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1-HCl, 2H₂O). En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula I es 3-((*S_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula II es 5-(8-(2-cianoetil)-2-(2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula II es (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(8-(2-cianoetil)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 2*). En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula II es (1*R*,4*R*,5*S*)-5-((*R_a*)-8-(2-cianoetil)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 2). En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula II es (1*R*,4*R*,5*S*)-5-((*S_a*)-8-(2-cianoetil)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula III es 5-((6-(2-cianoetil)-3-((2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula III es (1*R*,4*R*,5*S*)-5-((6-(2-cianoetil)-3-(((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-

2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 3*). En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula III es (1R,4R,5S)-5-(((R_a)-6-(2-cianoetil)-3-(((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 3). En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula III es (1R,4R,5S)-5-(((S_a)-6-(2-cianoetil)-3-(((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula IV es 5-((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula IV es (1R,4R,5S)-5-((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 4*). En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula IV es (1R,4R,5S)-5-(((R_a)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 4). En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula IV es (1R,4R,5S)-5-(((S_a)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula V es ciclopropil(3-etinil-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-il)metanona. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula V es ciclopropil((1R,3R,5R)-3-etinil-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-il)metanona (Compuesto 5).

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula VI es ácido 4-((2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VI es ácido 4-(((1R,4R,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico (Compuesto 6*). En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula VI es ácido (R_a)-4-(((1R,4R,5S)-

2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico (Compuesto 6). En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VI es ácido (*S_a*)-4-(((1*R*,4*R*,5*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula VII es 5-(((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VII es (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 7*). En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula VII es (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato (Compuesto 7). En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VII es (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula VIII es 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Compuesto 8a*). En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VIII es (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Compuesto 8a). En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula VIII es (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula VIII es 6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Compuesto 8b*). En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VIII es (*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Compuesto 8b). En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula VIII es (*S_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula IX es 5-amino-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula IX es (1*R*,4*R*,5*S*)-5-amino-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 9).

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula X es 4-cloro-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Compuesto 10*). En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula X es (*R*_a)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (Compuesto 10). En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula X es (*S*_a)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula X-A es 4-cloro-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula X-A es (*R*_a)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula X-A es (*S*_a)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XI es 6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XI es (*R*_a)-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XI es (*S*_a)-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XII es 6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XII es (*R*_a)-6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la

presente, el compuesto de Fórmula XII es (*S_a*)-6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XIII es 6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XIII es (*R_a*)-6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XIII es (*S_a*)-6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XIV es 3-oxobutanoato de etilo

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XV es ácido 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XV es ácido (*R_a*)-3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XV es ácido (*S_a*)-3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XVI es 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XVI es (*R_a*)-3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XVI es (*S_a*)-3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XVII es 3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo.

En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XVIII es 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, o XVII, o cualquiera de las formas de realización del mismo, en la obtención del Compuesto 1*, Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, o el Compuesto -1-HCl,2H₂O. El proceso puede incluir emplear el compuesto como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el compuesto para preparar el Compuesto 1*, Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, o el Compuesto -1-HCl,2H₂O.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 1 en la obtención del Compuesto 1-HCl, o el Compuesto -1-HCl,2H₂O. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 1 como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 1 para preparar el Compuesto 1-HCl o el Compuesto -1-HCl,2H₂O.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 2 en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, o el Compuesto -1-HCl,2H₂O. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 1 como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 1 para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, o el Compuesto -1-HCl,2H₂O.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 3 en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, o el Compuesto 2. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 3 como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 3 para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, o el Compuesto 2.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 4 en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, o el Compuesto 3. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 4 como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 4 para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, o el Compuesto 3.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 5 en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, o el Compuesto 3. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 5 como materia prima

para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 5 para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2 o el Compuesto 3.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 6 en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3 o el Compuesto 5. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 6 como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 6 para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3 o el Compuesto 5.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 7 en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5 o el Compuesto 6. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 7 como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 7 para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5 o el Compuesto 6.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 8a en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6 o el Compuesto 7. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 8a como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 8a para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6 o el Compuesto 7.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 8b en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6 o el Compuesto 7. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 8b como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 8b para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6 o el Compuesto 7.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 9 en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6 o el Compuesto 7. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 9 como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 9 para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6 o el Compuesto 7.

En algunas formas de realización se provee un proceso para usar el Compuesto 10 en la obtención del Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6, Compuesto 7, Compuesto 8a o el Compuesto 8b. El proceso puede incluir emplear el Compuesto 10 como materia prima para la preparación. El proceso puede incluir convertir el Compuesto 10 para preparar el Compuesto 1, Compuesto 1-HCl, Compuesto-1-HCl,2H₂O, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6, Compuesto 7, Compuesto 8a o el Compuesto 8b.

En algunas formas de realización, se racemiza un atropisómero del compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X para formar una mezcla de atropisómeros del compuesto correspondiente. En otras formas de realización, la mezcla de atropisómeros del compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X se separa en estereoisómeros aislados del compuesto correspondiente. En otras formas de realización, se racemiza un estereoisómero del compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X para formar una segunda mezcla de estereoisómeros del compuesto correspondiente. En otras formas de realización, la segunda mezcla de estereoisómeros del compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X se separa en estereoisómeros aislados del compuesto correspondiente. Realizando una racemización y separación iterativa (es decir, uno o más pasos de racemización y separación después de la separación inicial de una mezcla racémica de atropisómeros) se puede obtener un mayor rendimiento de uno u otro de los atropisómeros (es decir, del atropisómero *R*_a o *S*_a) del compuesto de Fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX o X en comparación con una separación quiral simple para aislar un atropisómero individual de una mezcla racémica.

La presente divulgación también provee la síntesis completa de un compuesto en donde se divulgan múltiples pasos en la presente combinados en secuencia. Por ejemplo, en la presente se provee un proceso que comprende formar un compuesto de Fórmula I a

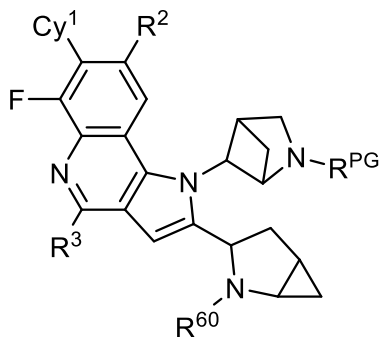
partir del material de partida de un compuesto de Fórmula XX usando los procedimientos de síntesis divulgados. En algunas formas de realización, la racemización se puede realizar a una temperatura en el rango entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C, tal como una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 110 °C, o aproximadamente 120 °C. En algunas formas de realización, la racemización se puede realizar a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 90 °C, o entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C., tal como a aproximadamente 70 °C. En algunas formas de realización, la racemización se puede realizar a reflujo.

En otras formas de realización, la racemización se puede realizar en la presencia de un solvente adecuado, o mezclas de los mismos en base a la solubilidad de los compuestos descritos en la presente. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a , DCM, THF, 1,4-dioxano, MeCN, tolueno, *tert*-butanol, piridina, *N,N*-dietilanilina , xileno, y DMSO, o combinaciones de los mismos.

En otras formas de realización, el proceso comprende separación quiral. En aún otras formas de realización, el proceso comprende separar atropisómeros de un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o X. En algunas formas de realización, la separación se puede realizar usando cromatografía tal como por HPLC o cromatografía de fluidos supercríticos. En algunas formas de realización, la cromatografía se realiza usando una fase estacionaria quiral. En algunas formas de realización, la fase estacionaria quiral es una fase estacionaria quiral de tipo Pirkle (tipo Brush). En algunas formas de realización, la fase estacionaria quiral es una fase estacionaria quiral basada en proteínas. En algunas formas de realización, la fase estacionaria quiral es una fase estacionaria quiral basada en ciclodextrina. En algunas formas de realización, la fase estacionaria quiral es una fase estacionaria quiral basada en polímeros de carbohidratos (a base de polisacáridos). En algunas formas de realización, la fase estacionaria quiral es una fase estacionaria quiral de antibiótico macrocíclico. En algunas formas de realización, la fase estacionaria quiral es una fase estacionaria quiral de éter corona quiral. En algunas formas de realización, la fase estacionaria quiral es una fase estacionaria quiral de polímero de impresión molecular

III. Compuestos intermediarios

En un aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula II:



II

en donde

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

R^2 se selecciona entre C_{2-4} alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy^1 es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} ;

R^3 es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{30} ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo;

cada R^{30} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo, halo, y D;

R^{60} se selecciona entre C_{1-3} alquilo, halo, y $C(O)R^{b60}$; y

R^{b60} se selecciona entre H, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, y C_{3-6} cicloalquilo.

En algunas formas de realización, R^2 es CH_2CH_2CN .

En otras formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

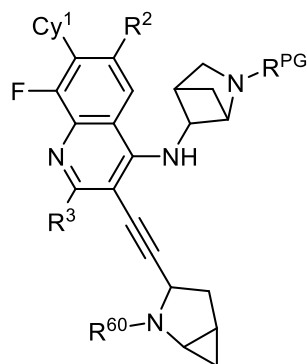
En aún otras formas de realización, R^3 es metilo.

En aún otras formas de realización, R^{60} es $C(O)R^{b60}$. En algunas formas de realización, R^{b60} es ciclopropilo.

En otras formas de realización, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula II es 5-(8-(2-cianoetil)-2-(2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula II es (1R,4R,5S)-5-(8-(2-cianoetil)-2-((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En algunas formas de realización, en donde el compuesto de Fórmula II es (1R,4R,5S)-5-((R_a)-8-(2-cianoetil)-2-((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula II es (1R,4R,5S)-5-((S_a)-8-(2-cianoetil)-2-((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1H-pirrólo[3,2-c]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo.

En otro aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula III:



III

en donde

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

R^2 se selecciona entre C_{2-4} alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy^1 es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} ;

R^3 es C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{30} ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo;

cada R^{30} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo, halo, y D;

R^{60} se selecciona entre C_{1-3} alquilo, halo, y $C(O)R^{b60}$; y

R^{b60} se selecciona entre H, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, y C_{3-6} cicloalquilo.

En algunas formas de realización, R^2 es CH_2CH_2CN .

En otras formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En aún otras formas de realización, R^3 es metilo.

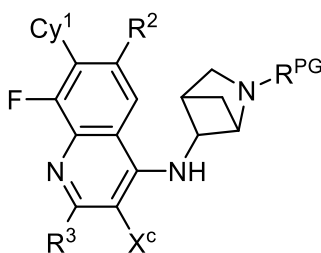
En aún otras formas de realización, R^{60} es $C(O)R^{b60}$. En algunas formas de realización, R^{b60} es ciclopropilo.

En otras formas de realización, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula III es 5-((6-(2-cianoetil)-3-((2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etnil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula III es (1R,4R,5S)-5-((6-(2-cianoetil)-3-(((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etnil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula III es (1R,4R,5S)-5-(((R_a)-6-(2-cianoetil)-3-(((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etnil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula III es (1R,4R,5S)-

5-(((S_a)-6-(2-cianoetil)-3-(((1R,3R,5R)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula IV:



IV

en donde

X^c es Cl, Br, o I;

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D.

En algunas formas de realización, R² es CH₂CH₂CN.

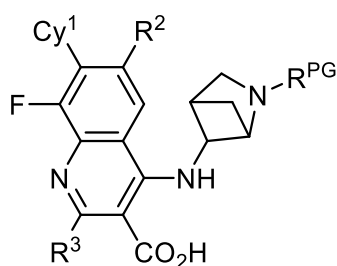
En otras formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En aún otras formas de realización, R³ es metilo.

En aún otras formas de realización, R^{PG} es *tert*-butiloxycarbonilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula IV es 5-((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula IV es (1R,4R,5S)-5-((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula IV es (1R,4R,5S)-5-(((R_a)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula IV es (1R,4R,5S)-5-(((S_a)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo.

En aún otras formas de realización, en la presente se provee un compuesto de Fórmula VI:



VI

en donde

R^{PG} es un grupo protector de nitrógeno;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R^{30} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo, halo, y D.

En algunas formas de realización, R^2 es CH_2CH_2CN .

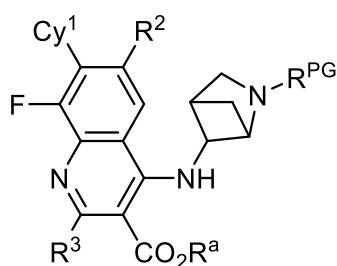
En otras formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En aún otras formas de realización, R^3 es metilo.

En aún otras formas de realización, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula VI es ácido 4-((2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico. En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VI es ácido 4-(((1R,4R,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VI es ácido (R_a)-4-(((1R,4R,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VI es ácido (S_a)-4-(((1R,4R,5S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico.

En un aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula VII:



VII

en donde

R^a es C_{1-3} alquilo;

R^2 se selecciona entre C_{2-4} alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D.

En algunas formas de realización, R^a es etilo.

En otras formas de realización, R² es CH₂CH₂CN.

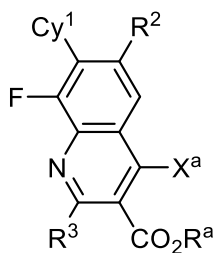
En aún otras formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En aún otras formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización, R^{PG} es *tert*-butiloxicarbonilo.

En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VII es 5-((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VII es (1R,4R,5S)-5-((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VII es (1R,4R,5S)-5-(((R_a)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula VII es (1R,4R,5S)-5-(((S_a)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo.

En otro aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula VIII:



VIII

en donde

X^a es halo o OH;

R^a es C₁₋₃ alquilo;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con CN;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D.

En algunas formas de realización, X^a es cloro.

En otras formas de realización, R^a es etilo.

En aún otras formas de realización, R² es CH₂CH₂CN.

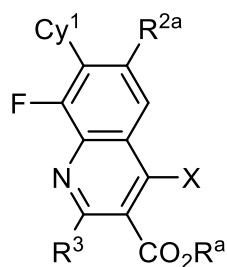
En aún otras formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VIII es 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VIII es (R_a)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-

diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula VIII es (S_a)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula X:



X

en donde

R^a es C₁₋₃ alquilo;

X es halo;

R^{2a} se selecciona entre C₂₋₄ alquilo y C₂₋₄ alqueno, ambos opcionalmente sustituidos con CN;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D.

En algunas formas de realización, X^a es cloro.

En otras formas de realización, R^a es etilo.

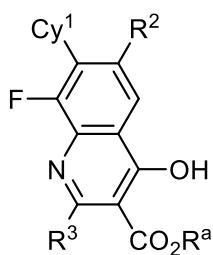
En aún otras formas de realización, R^{2a} es CH=CHCN.

En aún otras formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En algunas formas de realización, R³ es metilo.

En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula X es etilo 4-cloro-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula X es (R_a)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula X es (S_a)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula XI:



XI

en donde

R^a es C₁₋₃ alquilo;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R² se selecciona entre C₂₋₄ alquenilo opcionalmente sustituido con CN;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R³⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo, halo, y D.

En algunas formas de realización, R^a es etilo.

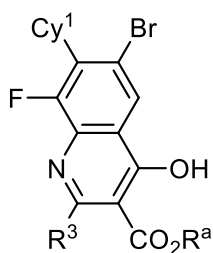
En otras formas de realización, R^{2a} es CH=CHCN.

En aún otras formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En aún otras formas de realización, R³ es metilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula XI es 6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XI es (*R_a*)-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XI es (*S_a*)-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En un aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula XII:



XII

en donde

R^a es C₁₋₃ alquilo;

Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R³ es C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R³⁰;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo; y

cada R^{30} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo, halo, y D.

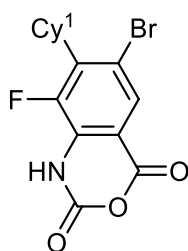
En algunas formas de realización, R^a es etilo.

En otras formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En aún otras formas de realización, R^3 es metilo.

En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula XII es 6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XII es (R_a)-6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XII es (S_a)-6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

En otro aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula XIII:



XIII

en donde

Cy^1 es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} ; y

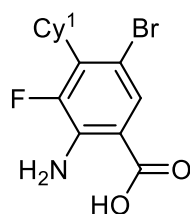
cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo.

En algunas formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula XIII es 6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XIII es (R_a)-6-bromo-

7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XIII es (*S_a*)-6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula XV:



XV

en donde

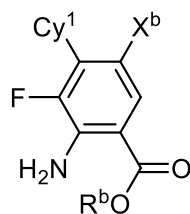
Cy¹ es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre C₁₋₃ alquilo y halo.

En algunas formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En otras formas de realización, el compuesto de Fórmula XV es ácido 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XV es ácido (*R_a*)-3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XV es ácido (*S_a*)-3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico.

En aún otro aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula XVI:



XVI

en donde

X^b es Cl, Br, o I;

R^b es C_{1-3} alquilo;

Cy^1 es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} ; y

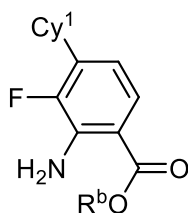
cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo.

En algunas formas de realización, R^b es metilo.

En otras formas de realización, Cy^1 es 2,3-diclorofenilo.

En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula XVI es 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XVI es (R_a)-3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo. En algunas formas de realización de los procesos de la presente, el compuesto de Fórmula XVI es (S_a)-3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo.

En un aspecto, en la presente se provee un compuesto de Fórmula XVII:



XVII

en donde

Cy^1 es fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-3} alquilo y halo; y

R^b es C_{1-3} alquilo.

En algunas formas de realización, R^b es metilo.

En otras formas de realización, Cy¹ es 2,3-diclorofenilo.

En aún otras formas de realización, el compuesto de Fórmula XVII es 3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas de la invención, cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre halo. En otras formas de realización de las fórmulas de la invención, cada R¹⁰ es cloro.

Los especialistas en la materia reconocerán, o podrán determinar utilizando únicamente experimentación de rutina, que puede numerosos equivalentes de los procedimientos, formas de realización, reivindicaciones y ejemplos específicos descritos en la presente. Dichos equivalentes se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación y están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, se debe entender que las modificaciones en las condiciones de reacción, incluyendo, de manera no taxativa, los tiempos de reacción, el tamaño/volumen de la mezcla de reacción, y los reactivos experimentales, tales como solventes, catalizadores, presiones, condiciones atmosféricas, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno, y agentes reductores/oxidantes, para emplear alternativas reconocidas en la técnica y utilizando no más que la experimentación de rutina, se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud.

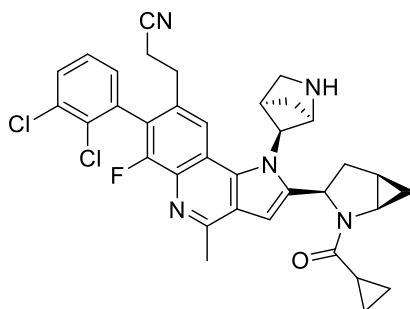
Se debe entender que dondequiera que en la presente se provean valores y rangos, es la intención de que todos los valores y rangos abarcados por dichos valores y rangos se consideren abarcados dentro del alcance de la presente divulgación. Además, la presente solicitud también contempla a todos los valores dentro de estos rangos, así como los límites superior o inferior de los rangos de valores.

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos adicionales de la presente divulgación. Sin embargo, tal como se establecen no son de ninguna manera una limitación de las enseñanzas de la presente divulgación.

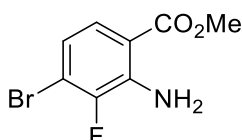
EJEMPLOS

Esta divulgación se ilustra además mediante los ejemplos siguientes, que no deben ser interpretados con carácter limitativo. En la práctica de la presente divulgación, salvo que se indique lo contrario, se aplicarán técnicas convencionales de química orgánica, biología celular, cultivo celular y biología molecular, conocidas por los especialistas en el arte.

Ejemplo 1: Síntesis de 3--((*R*_a)- (1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-Azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (Compuesto 1)



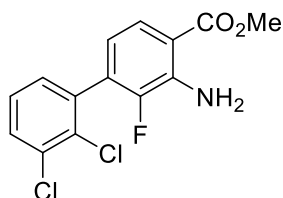
Paso 1. 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo:



Se agregó sulfato de dimetilo (823 g, 6,53 mol) a una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (1500 g, 6,22 mol) y K₂CO₃ (945 g, 6,84 mol) en DMF o 1,4-dioxano (6 L) a 5 – 50 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para completar la reacción. Se agregó gradualmente agua (7,5 L) a la mezcla de reacción para precipitar el producto. Después del agregado de agua, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (3 X 1,5 L). Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título el compuesto del título (1530 g, 99% de rendimiento). LCMS calc, para C₈H₇BrFNO₂: 246,96;

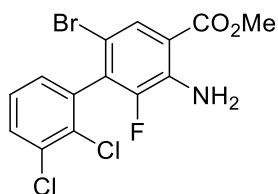
Encontrado: 248 (M + H⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 3H), 3,82 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,24

Paso 2. 3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo:



Se agregó bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (Pd-132) (8,12 g, 0,011 mol) a una mezcla de 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (1420 g, 5,72 mol), ácido 2,3-diclorofenilborónico (1226 g, 6,3 mol) y fluoruro de potasio (732 g, 12,6 mol) en MeCN (6 L) y agua (1,5 L). La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno y se calentó a 70 °C durante 1 hora para completar la reacción. Se agregó agua (6 L) a la mezcla de reacción a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con acetonitrilo en agua 50% (2 x 2 L) y agua (2 x 2 L). Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (1700 g, 94% de rendimiento). LCMS calculado para C₁₄H₉Cl₂FNO₂: 313,01; Encontrado: 314 (M + H⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,70 (s(b), 2H), 6,51 (dd, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -134,70

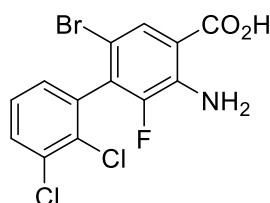
Paso 3. 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato:



Se agregó *N*-bromosuccinimida (684 g, 3,84 mol) a una solución de 3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (1150, 3,66 mol) en MeCN (5,75 L) a 50 – 66 °C. Una vez completa la reacción, el MeCN (3 L) se eliminó por evaporación rotativa. Se agregó agua (5,75 L) a la mezcla concentrada y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda

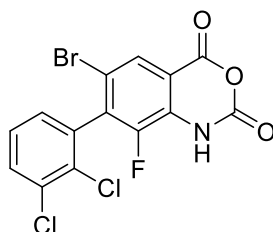
se lavó con agua para dar 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo. LCMS calc. para $C_{14}H_9BrFCl_2NO_2$: 390,92; Encontrado: 391 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,83 (s(b), 2H), 3,87 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128,19.

Paso 4. Ácido 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico:



La torta húmeda de 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo se disolvió en THF (3 L) y MeOH (1,5 L). Se agregó Aq.NaOH (1,5 M) (5 L) a la solución y la mezcla se agitó a aproximadamente 50 °C durante 2 horas para completar la reacción de saponificación. Se agregó gradualmente Aq.NaOH(1,5 M) a la mezcla para ajustar el pH a 3- 4 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (3 x 1,2 L). Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (1354 g, 97,5% de rendimiento en dos pasos). LCMS calc. para $C_{13}H_7BrCl_2FNO_2$: 376,90; Encontrado: 378 (M + H⁺). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 6,88. ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128,95.

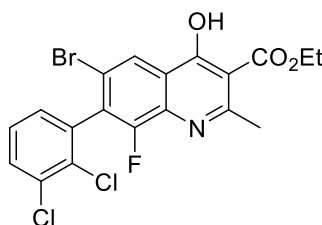
Paso 5. 6-Bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona:



Se agregó trifosgeno (500 g, 1,65 mol) en THF) (500 mL) a la solución de ácido 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (1254 g, 3,31 mol) en THF (4 L) a 60 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora para completar la reacción. La

mezcla se enfrió a 35 °C y se cargó lentamente *n*-heptano (10 L) para precipitar el producto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se aisló por filtración y se lavó con *n*-heptano (2 X 1 L). La torta húmeda se secó al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (1385 g, rendimiento cuantitativo). LCMS calc. para C₁₄H₅BrCl₂FNO₃: 402,88; Encontrado: 404 (M + H⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,24 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -123,98.

Paso 6. 6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo:

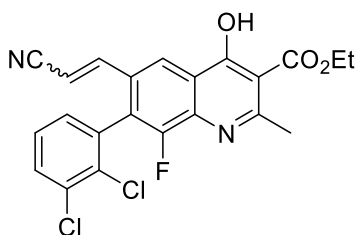


Una mezcla de 6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4(1*H*)-diona (1078 g, 2,66 mol), acetoacetato de etilo (693 g, 5,32 mol), acetato de sodio (393 g, 4,79 mol) y cloruro de sodio (933 g, 16 mol) en DMSO (5 L) se calentó a 50 – 60 °C durante 5 horas. Se elevó la temperatura a 100 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla se enfrió a aproximadamente 60 °C y se agregó agua (10 L) gradualmente para precipitar el producto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (2 x 2 L). El sólido húmedo se secó al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (1145 g, 91% de rendimiento). LCMS calc. para C₁₉H₁₃BrCl₂FNO₂: 470,94; Encontrado: 472 (M + H⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -124,80.

Paso 6b. 6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo:

El compuesto del título puede prepararse como alternativa mediante el proceso siguiente. Una solución de 3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (100 g, 0,254 mol), acetoacetato de etilo (33,1 g, 0,51 mol) y ácido p-toluensulfónico (2,2 g, 0,013 mol) en xileno (1 L) se sometió a reflujo durante 5 horas para eliminar el agua azeotrópicamente. Se agregó a la mezcla etóxido de sodio (26 g, 0,381 mol) y la mezcla se sometió a reflujo durante otras 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl diluido a pH = 6-7. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto se purificó en una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc y heptano (0 – 30%) para dar el compuesto del título (65 g, 54%). LCMS calc. para $C_{19}H_{13}BrCl_2FNO_3$: 470,91; Encontrado: 472 ($M + H^+$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,05 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -124,80.

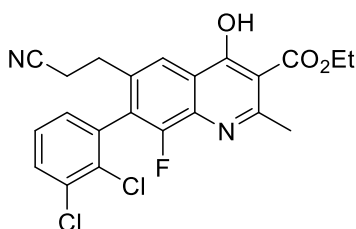
Paso 7. 6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo:



Una mezcla de 6-bromo-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (246 g, 0,52 mol), acrilonitrilo (69 g, 1,3 mol), NEt_3 (156 g, 1,56 mol) y bis(di-tert-butil)-(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloridopaladio (II) (Pd-132) (14,7 g, 0,02 mol) en DMF (1,5 L) se calentó a 85 °C durante aproximadamente 5 horas para completar la reacción. La mezcla se enfrió a 50 °C y se agregó gradualmente agua (1 L). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó aq. HCl (1 M) para ajustar el pH a 5 - 6. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (2 X 500 mL). Los sólidos húmedos se disolvieron en MeOH (1 L) y DCM (9 L). Se agregó bisulfito de

sodio (186g, 1,8 mol) y agua (4 L) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la fase acuosa se separó y se descartó. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 2L). Se agregó carbón activado (150 g) a la solución orgánica y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre un lecho de tierras diatomeas y el lecho se enjuagó con DCM (2 L). La solución orgánica se concentró a aproximadamente 1 L y se agregó gradualmente heptano (3,5 L) para precipitar el producto. El sólido se aisló por filtración y se lavó con heptano (2 x 2 L). El sólido húmedo se secó al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (210 g, 90% de rendimiento). LCMS calc. para $C_{22}H_{15}Cl_2FNO_3$: 444,04; Encontrado: 445 ($M + H^+$). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) (mezcla cis y trans): δ 12,05 (s, 1H), 8,64 (s, 0H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (td, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 1H), 7,47 (td, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 11,9$ Hz, 0H), 6,55 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 0H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,30 (td, $J = 7,1, 3,2$ Hz, 4H).

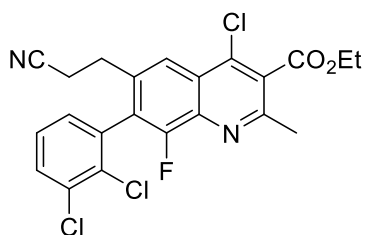
Paso 8. 6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo:



Una mezcla de 6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxil-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (155 g, 348 mmol), piridina (450 mL) y 1,4-dioxano (450 mL) se calentó a 50 – 60 °C para dar una solución homogénea. A la solución se agregó $NaBH_4$ (65,8 g, 1741 mmol) en porciones a 50 – 60 °C. La mezcla resultante se agitó durante 22 horas a 50 – 60 °C para completar la reducción. Después de enfriar a aproximadamente 15 °C, se agregó EtOAc (950 mL) a la mezcla de reacción. Se agregó gradualmente a la mezcla HCl concentrado para ajustar el pH de la fase acuosa a 1 – 2. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL). La fase en EtOAc combinada se lavó con HCl acuoso 1N (500 mL), agua (2 X 500 mL), solución salina 10% (300 mL) y se secó sobre sulfato de sodio (75 g). La solución se concentró y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH en DCM 0 – 20%) para dar el compuesto del

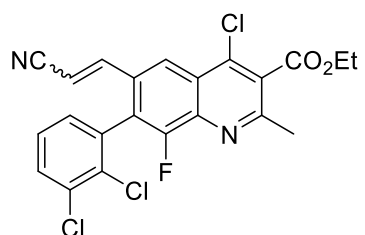
título (117,8 g, 76%). LCMS calc. para $C_{22}H_{17}Cl_2FN_2O_3$: 446,06; Encontrado: 447 ($M + H^+$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,71 – 7,48 (m, 2H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,79 (ddd, $J = 11,7, 7,4, 3,7$ Hz, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso 9. 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo:



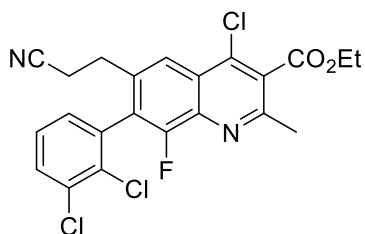
A una mezcla de 6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (60 g, 134 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (31 g, 135 mmol), *N,N*-Dimetilanilina (49,1 g, 405 mmol) en MeCN (300 mL) se agregó oxiclورو de fósforo (62 g, 405 mmol) a menos de 20 °C. La mezcla se calentó a 60 °C durante una hora para completar la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se combinó con agua helada (900 mL) a una temperatura menor a 20 °C. El producto precipitó durante el tratamiento acuoso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante más de 5 horas. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con MeCN en agua 10% (2 x 150 mL). El sólido húmedo se secó al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (57 g, 90% de rendimiento). LCMS calc. para $C_{22}H_{16}Cl_3FN_2O_2$: 464,03; Encontrado: 465 ($M + H^+$). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso 10. 4-cloro-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo:



A una mezcla de 6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (600 g, 1,35 mol), cloruro de benciltriethylamonio (307 g, 1,35 mol), *N,N*-dietilanilina (603 g, 4,04 mol) en MeCN (3 L) se agregó oxiclورو de fósforo (389,7 g, 4,04 mol) a menos de 20 °C. La mezcla se calentó a 60 °C durante una hora para completar la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se combinó con agua helada (9 L) a una temperatura menor a 20 °C. El producto precipitó durante el tratamiento acuoso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante más de 5 horas. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con MeCN en agua 10% (2 X 1,5 L). El sólido húmedo se secó al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (563 g, 90% de rendimiento). LCMS calc. para C₂₂H₁₄Cl₃FN₂O₂: 462,01; Encontrado: 463 (M + H⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (mezcla de isómeros cis y trans) δ 8,72 (s, 0,3H), 8,51 (s, 1H), 7,87 (ddd, *J* = 7,3, 5,6, 1,5 Hz, 1,3H), 7,64 – 7,46 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 11,9 Hz, 0,3H), 6,73 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 11,9 Hz, 0,3H), 4,53 (qd, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H).

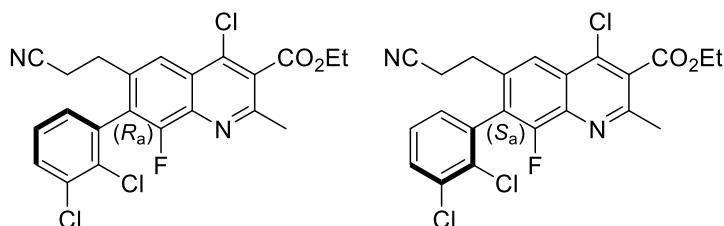
Paso 11. 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo:



Una mezcla de 4-cloro-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (528 g, 1,14 mol) y PMHS (411 g, 6,83 mol) en tolueno (1,8 L) se agitó a aproximadamente 50 °C. En otro recipiente de 2 L, se agitó una mezcla de diacetoxicobre hidrato (4,1 g, 0,02 mol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (13,58 g, 0,023 mol) en tolueno (300 ml) y *tert*-butanol (483 g, 6,52 mol) durante 1-2 horas hasta obtenerse una solución. La solución de acetato de cobre se agregó lentamente a la solución de 4-cloro-6-(2-cianovinil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo y PMHS en tolueno a 50 – 60 °C para completar la reducción. La mezcla de reacción se concentró por destilación al vacío hasta aproximadamente 2 L. Al residuo de 2 L se agregó heptano (8 L) a aproximadamente 50

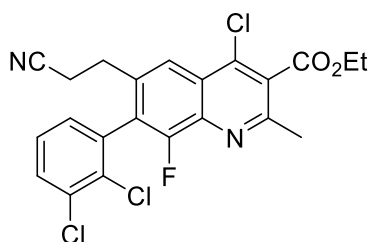
°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con heptano (2 X 1,2 L). La torta húmeda y gel de sílice (260 g) en DCM (2,7 L) se agitaron durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre un lecho de gel de sílice (260 g) y el lecho de gel de sílice se enjuagó con DCM (4 L) hasta que el eluyente resultó casi incoloro. El DCM se retiró. Se agregó DCM (140 mL) y MTBE (260 mL) al residuo. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con MTBE (2 X 1,2 L). El sólido húmedo se secó al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (476 g, 90% de rendimiento). LCMS calc. para $C_{22}H_{16}Cl_3FN_2O_2$: 464,03; Encontrado: 465 ($M + H^+$). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,16 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso 12. (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo y (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo



Se sometió 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo racémico a separación quiral (CHIRALPAK® IB N, MTBE como eluyente) para dar (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo y (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo. LCMS calc. para $C_{22}H_{16}Cl_3FN_2O_2$: 464,03; Encontrado: 465 ($M + H^+$). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,16 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

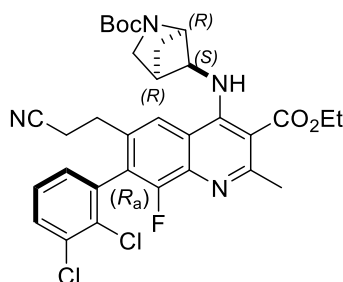
Paso 13. 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo por racemización:



Una mezcla de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (100 g) en sulfolano (200 mL) se calentó a 185 °C durante 2 horas para dar 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo racémico. La mezcla se enfrió a 50 °C y se agregó MeCN (200 mL). A la solución se agregó agua (700 mL) a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (2 X 200 mL). El sólido húmedo se secó al vacío a aproximadamente 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (97 g, 97% de rendimiento). LCMS calc. para C₂₂H₁₆Cl₃FN₂O₂: 464,03; Encontrado: 465 (M + H⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 4,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)

El atropisómero alternativo (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo es convertible en una mezcla racémica usando un proceso análogo

Paso 14. (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo:



Una mezcla de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (106,3 g, 228 mmol), (1*R*,4*R*,5*S*)-5-amino-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (58,8 g, 297 mmol), cloruro de litio (19 g, 446 mmol), y DIPEA (99,5 g, 670 mmol) en DMSO (400 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó TBME (1 L) y agua (500 mL). Se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con aq.HCl 0,1N (500 mL), sat. aq. NaHCO₃ (500 mL) y agua (500 mL). El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el compuesto del título que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. Una muestra analítica se purificó en columna de gel de sílice (MeOH en DCM 0 – 10%). LCMS calc. para C₃₂H₃₃Cl₂FN₄O₄: 626,19; Encontrado: 627 (M + H⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,71 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,65 – 3,43 (m, 1H), 3,18 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,70 (dd, *J* = 13,6, 5,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 – 1,06 (m, 4H), 0,92 (s, 9H).

El atropisómero alternativo (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo se prepara por una ruta análoga realizando un proceso análogo a partir de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolina-3-carboxilato de etilo

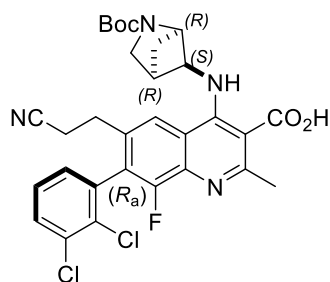
Paso 14a. (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo:

El compuesto del título puede prepararse alternativamente por medio del siguiente método. Una mezcla de (*R*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (40 g, 85 mmol), carbonato de litio (19 g, 258 mmol), y oxalato de (1*R*,4*R*,5*S*)-5-amino-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (29,4 g, 98 mmol) en DMSO (120 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó MTBE (300 mL) y se filtró. El sólido se enjuagó con MTBE (100 mL). El filtrado combinado se lavó con agua (2×320

mL). Se separó la fase orgánica. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar el producto que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. Una muestra analítica se purificó en columna de gel de sílice (MeOH en DCM 0–10%). LCMS calc. para $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_4$: 626,19; Encontrado: 627 ($M + H^+$). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,09 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,49–4,37 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,71 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 3,65–3,43 (m, 1H), 3,18 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,91–2,74 (m, 2H), 2,70 (dd, $J=13,6, 5,9$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,81–1,60 (m, 1H), 1,38 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,34–1,06 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

El atropisómero alternativo (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo se prepara por medio de una ruta análoga realizando un proceso análogo partiendo de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

Paso 15. ácido (*R_a*)-4-(((1*R*,4*R*,5*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico:



Se agregó Aq.NaOH (2 M) (134 mL, 268 mmol) a una solución de (1*R*,4*R*,5*S*)-55-(((*R_a*)-((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (140,0 g, 223 mmol) en MeCN (560 ml) y MeOH (210 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 – 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HClAq.M hasta aproximadamente pH 5. El MeCN y el MeOH se retiraron al vacío. El producto se extrajo con EtOAc (1,7 L). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (420 mL). Las fases en EtOAc combinadas se concentraron al vacío para dar un residuo.

Se agregó *MTBE* (300 mL) al residuo y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con TBME (2 X 100 mL). Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C para dar el compuesto del título (135 g, cuantitativo) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

El atropisómero alternativo ácido (*S_a*)-4-(((1*R*,4*R*,5*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico se prepara por una ruta análoga ejecutando procesos análogos a los Pasos 14 y 15b partiendo de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

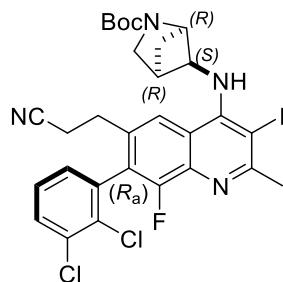
Paso 15b. ácido (*R_a*)-4-(((1*R*,4*R*,5*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico:

El compuesto del título puede prepararse como alternativa mediante el siguiente proceso. Se agregó trimetilsilanolato de sodio (338 g, 95%) a una solución de (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-3-(etoxicarbonil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (1400 g, 2,231 mol) en THF (14 L) y agua (80 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 – 3 horas para completar la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con Aq.HCl (1M) hasta aproximadamente pH 5. El THF se retiró al vacío. El producto se extrajo con DCM (6 L). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (6 L). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el producto en solución en DCM (6 L). La solución en DCM concentrada se agregó a *MTBE* (7 L), se agregó al residuo y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó *N*-heptano (7 L) a la mezcla. El DCM se retiró al vacío. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con *n*-heptano (2 X 3 L). Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C para dar el compuesto del título que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

El atropisómero alternativo ácido (*S_a*)-4-(((1*R*,4*R*,5*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico se prepara por una ruta análoga ejecutando procesos análogos a Pasos 14 y 15b partiendo de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-

metilquinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

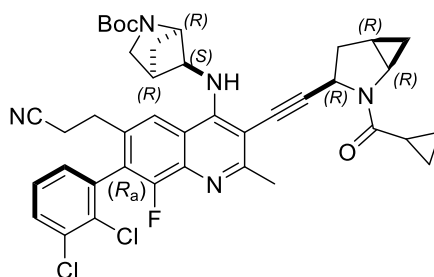
Paso 16. (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo:



A una mezcla de ácido (*R_a*)-4-(((1*R*,4*R*,5*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)amino)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxílico (132 g, 220 mmol), y fosfato de sodio (74,4 g, 440 mmol) en MeCN anhidro (1614 ml) se agregó N-iodosuccinimida (94 g, 396 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó agua (1,6 L) a la mezcla y la suspensión resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se suspendió nuevamente en agua (2,6 L) a temperatura ambiente durante 5 horas. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (2 X 250 mL). Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C para dar el compuesto del título (120 g, 80% de rendimiento). LCMS calc. para C₃₉H₂₈Cl₂FIN₄O₂: 680,06; Encontrado: 681 (M + H⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,96 – 2,58 (m, 8H), 1,71 (s, 1H), 1,59 – 0,96 (m, 11H).

El atropisómero alternativo (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo se prepara por una ruta análoga ejecutando procesos análogos a los Pasos 14-16 partiendo de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

Paso 17. (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-3-(((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etnil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo:



Una mezcla de ciclopropil((1*R*,5*R*)-3-etnil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanona (47,5 g, 260 mmol), (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (136,5 g, 200 mmol), y acetato de tetrabutilamonio (242 g, 801 mmol) en DMF (1100 ml) se purgó por debajo de la superficie con gas nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2,75 g, 3 mmol) a la mezcla. La mezcla se purgó por debajo de la superficie con gas nitrógeno durante otros 15 minutos antes de calentarse a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó aq. NaHCO₃ de saturación media (2200 mL). El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (600 mL). Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C y se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en EtOAc 0 – 2% para dar el compuesto del título (142 g, 96% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,70 – 6,44 (m, 1H), 5,68 – 5,13 (m, 1H), 4,54 – 4,18 (m, 2H), 4,00 – 3,80 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,19 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,07 – 2,91 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 10,7 Hz, 3H), 2,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 2,57 (d, *J* = 11,7 Hz, 4H), 2,36 – 2,08 (m, 2H), 1,88 (dd, *J* = 17,9, 10,5 Hz, 2H), 1,35 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,15 – 0,59 (m, 16H).

El atropisómero alternativo (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S_a*)-6-(2-cianoetil)-3-(((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etnil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo se prepara por una ruta análoga ejecutando procesos análogos a los Pasos 14-17 partiendo de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de

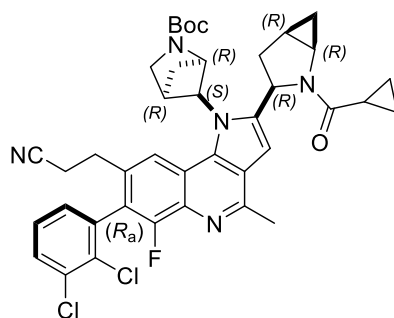
etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

Paso 17a. (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-6-(2-cianoetil)-3-(((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etnil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo:

El compuesto del título puede prepararse como alternativa por medio del siguiente método. Una mezcla de ciclopropil((1*R*,5*R*)-3-etnil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanona (17,7 kg, 101 mol), (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-3-iodo-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (64,7 kg, 95 mol), ioduro de cobre (I) (0,42 kg 2 mol), tris (4-fluorofenil)fosfina (0,39 kg, 1 mol) y K₂CO₃ (36,4 kg, 191 mol) en DMSO (488,4 L) se purgó por debajo de la superficie con gas nitrógeno durante 30 min. Se agregó acetato de paladio(II) (60 g, 30 mmol) a la mezcla. La mezcla se purgó por debajo de la superficie con gas nitrógeno durante otros 30 min antes de calentarse a 50 °C durante más de 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó EtOAc (906 L), y luego se agregó lentamente agua (1267 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró sobre un lecho de tierras diatomeas. El lecho de tierras diatomeas se enjuagó con EtOAc (33 L). Se separó la fase orgánica de la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (195 L). La fase orgánica combinada se lavó con agua (195 L). A la fase en EtOAc se agregó agua (130 L) y pirrolidinditiocarbamato de amonio (3,1 kg, 19 mol). La mezcla se agitó a 50 °C durante más de 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La fase acuosa se separó y se descartó. La fase orgánica se lavó con agua (325 L). La fase orgánica se calentó a 50 °C y se pasó a través de un cartucho de carbón activado. La solución se concentró al vacío y el solvente se intercambió por tolueno para eliminar el agua residual, para dar el compuesto del título con un rendimiento en solución de 98%. Se intercambió el solvente de la solución en tolueno por NMP para el paso siguiente de ciclización de indol sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,70–6,44 (m, 1H), 5,68–5,13 (m, 1H), 4,54–4,18 (m, 2H), 4,00–3,80 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,19 (t, *J*=9,0 Hz, 1H), 3,07–2,91 (m, 1H), 2,78 (d, *J*=10,7 Hz, 3H), 2,66 (d, *J*=9,0 Hz, 3H), 2,57 (d, *J*=11,7 Hz, 4H), 2,36–2,08 (m, 2H), 1,88 (dd, *J*=17,9, 10,5 Hz, 2H), 1,35 (d, *J*=9,7 Hz, 2H), 1,15–0,59 (m, 16H).

El atropisómero alternativo (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*S_a*)-6-(2-cianoetil)-3-(((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etnil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo se preparó por medio de una ruta análoga realizando procesos análogos a los Pasos 14-17 partiendo de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

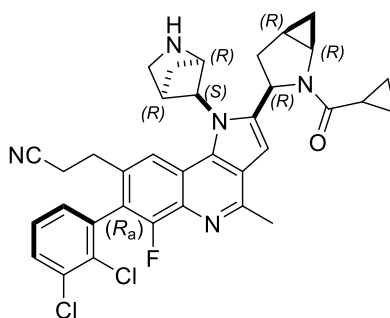
Paso 18. (1*R*,4*R*,5*S*)-5-((*R_a*)-8-(2-cianoetil)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 2):



Una mezcla de (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*R_a*)-((6-(2-cianoetil)-3-(((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etnil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)amino)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (141,0 g, 159 mmol) y Cs₂CO₃ (78 g, 238 mmol) en DMSO (1 L) o NMP se calentó a 80 – 85 °C durante una hora y media. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (2 L) gradualmente. El producto precipitó gradualmente de la solución. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (2 X 300 mL). El sólido húmedo se secó al vacío. El sólido se purificó por cromatografía flash con EtOAc en DCM 60 – 100%. Los solventes se retiraron y el sólido en heptano (840 mL) se recristalizó desde EtOAc (420 mL) y MTBE (420 mL) y heptano 9840 mL) para dar el compuesto del título (122 g, 87% de rendimiento). LCMS calc. para C₄₀H₄₀Cl₂FN₅O₃: 727,25; Encontrado: 728 (M + H⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,81 (dt, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (td, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,81 – 5,49 (m, 1H), 5,34 – 5,13 (m, 1H), 5,00 (dd, *J* = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 4,19 – 3,97 (m, 1H), 3,63 (dt, *J* = 6,8, 3,1 Hz, 1H),

3,40 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 1H), 2,95 (dt, $J = 14,2, 7,6$ Hz, 1H), 2,89 – 2,73 (m, 3H), 2,70 (d, $J = 2,7$ Hz, 4H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,21 – 1,97 (m, 2H), 1,73 (dp, $J = 15,0, 4,8$ Hz, 1H), 1,66 – 1,34 (m, 2H), 1,21 – 1,03 (m, 1H), 1,02 – 0,79 (m, 4H), 0,78 – 0,22 (m, 11H). El atropisómero alternativo (1*R*,4*R*,5*S*)-5-((*S_a*)-8-(2-cianoetil)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo se prepara por una ruta análoga ejecutando procesos análogos a los Pasos 14-18 partiendo de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

Paso 19. 3-((*R_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo:

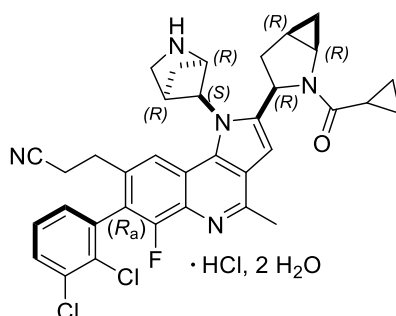


A una solución de (1*R*,4*R*,5*S*)-5-((*R_a*)-8-(2-cianoetil)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropanocarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-2-carboxilato de *tert*-butilo (167,7 g, 230,1 mmol) en DCM (1,35 L) se agregó TMSI (69 g, 345 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó Aq. NaHCO₃ (500 mL) para detener la reacción. La fase orgánica se aisló y se lavó con agua. El solvente se evaporó por evaporación rotativa y el residuo se pasó a través de un lecho de gel de sílice (MeOH en DCM 1-20%). El solvente se intercambió por EtOAc y *MTBE* para dar un producto cristalino (136 g, 94% de rendimiento). LCMS calc. para C₃₅H₃₂Cl₂FN₅O: 627,20; Encontrado: 628 (M + H⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 7,89 – 7,73 (m, 1H), 7,64 – 7,33 (m, 2H), 6,69 – 6,14 (m, 1H), 5,76 – 5,43 (m, 1H), 4,97 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 17,0, 6,0$ Hz,

1H), 4,18 – 3,94 (m, 1H), 3,58 – 3,45 (m, 1H), 2,94 (dt, 2H, $J = 12,4, 6,1$ Hz), 2,89 – 2,56 (m, 8H), 2,44 – 2,19 (m, 2H), 2,07 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,96 – 1,54 (m, 3H), 1,30 – 1,13 (m, 1H), 1,06 – 0,20 (m, 6H).

El atropisómero alternativo 3-((*S_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo se preparó por medio de una ruta análoga realizando procesos análogos a los Pasos 14-19 partiendo de (*S_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de (*R_a*)-4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo.

Ejemplo 2. dihidrato de monoclórhidrato de 3-((*R_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo



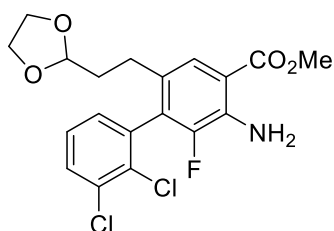
A una solución de base libre de 3-((*R_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo (53,8 g, 85 mmol) disuelta en MeOH (110 mL), EtOAc (50 mL), agua (11 mL) y se agregó MTBE (110 mL) aq. HCl (6M 14,5 mL) a 30 – 50 °C. La mezcla se sembró y la solución se tornó turbia gradualmente. Se agregó TBME (440 mL) lentamente a la mezcla a aproximadamente 40 °C a lo largo de 1 hora. La mezcla se enfrió a aproximadamente 15 °C y se agitó durante 2 horas. El sólido se aisló por filtración y la torta húmeda se lavó con MeOH 5% y EtOAc 20% en TBME (2 X 110 mL). El sólido húmedo se suspendió en EtOAc (270 mL) y se secó al vacío a aproximadamente 50 °C para dar el compuesto del título (53,7g, 90% de rendimiento). LCMS calc. para C₃₅H₃₂Cl₂FN₅O: 627,20; Encontrado:

628 (M + H⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H); 7,57 (dd, *J* = 7,9, 7,9, 1H); 7,45 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 6,44 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 5,51 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 4,14 (td, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 1H); 3,84-3,90 (m, 1H); 3,30-3,37 (m, 1H); 3,43-3,50 (m, 1H); 2,86-2,95 (m, 1H); 2,83-2,92 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,70-2,79 (m, 1H); 2,29-2,35 (m, 1H); 2,25-2,32 (m, 1H); 1,97 (dd, *J* = 13,0, 2,6 Hz, 1H); 1,69-1,83 (m, 1H); 1,65 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 0,91-1,00 (m, 2H); 0,82-0,88 (m, 2H); 0,72-0,80 (m, 1H); 0,63-0,69 (m, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171,6; 145,8; 132,8; 135,1; 132,8; 131,9; 131,5; 131,4; 129,2; 101,6; 120,7; 57,9; 56,5; 44,5; 42,5; 30,5; 38,3; 32,8; 22,1; 17,5; 17,1; 13,2; 13,0; 7,70; 7,80. ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -122,1 (s).

El atropisómero alternativo dihidrato de monoclórhidrato de 3-((*S_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo se preparó por medio de una ruta análoga realizando procesos análogos a los Pasos 15-21 partiendo de 3-((*S_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo en lugar de 3-((*R_a*)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-il)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(ciclopropancarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,3-diclorofenil)-6-fluoro-4-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-8-il)propanonitrilo.

Ejemplo 3. Síntesis alternativa para preparar 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (paso 13 del Ejemplo 1)

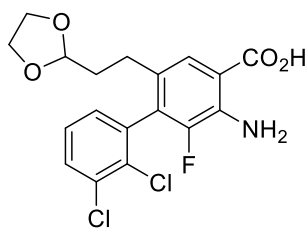
Paso 1. 6-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo



En un balón bajo nitrógeno se cargó 2-vinil-1,3-dioxolano (6,52 g, 65,1 mmol, 1,05 eq.). Se pipeteó solución de dímero 0,5 M 9-BBN en THF (149 mL, 74,4 mmol, 1,20 eq.) en el recipiente de reacción durante 15 min. a temperatura ambiente La mezcla

de reacción se calentó 40 °C y se agitó durante NLT 1 h. Una vez que se consumió totalmente el 2-vinil-1,3-dioxolano, se agregó 3-amino-6-bromo-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-lechada de metilo (25,0 g, 62,0 mmol, 1,0 eq.), seguido por Bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropalladio(II) (0,088 g, 0,124 mmol, 2 mol %), fosfato de potasio, tribásico (26,3 g, 124 mmol, 2,0 eq.), y agua (25 mL, 1 V). La mezcla de reacción resultante se burbujeó con nitrógeno por otros 15 min. y se calentó a 60 °C. La reacción se completó luego de agitar a 60 °C durante 16 h. Una vez finalizada, la reacción se neutralizó con solución 1 M aq. HCl hasta pH=7. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL, 2 V) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con otra porción de EtOAc (25 mL, 1V) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea. El material filtrado se recolectó y el solvente se evaporó al vacío. El producto crudo se redisolvió en MeCN (150 mL, 6 V) a 60 °C y se agregó agua lentamente (100 mL, 4 V) para aplastar los sólidos. La lechada de sólidos se agitó a 60 °C durante 2 h luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente agitando por otras 2 h antes de aislar. La mezcla de reacción se filtró y se recolectaron los sólidos. La torta sólida húmeda se lavó con 4 V de 30% v/v MeCN en agua. Después de secar los sólidos con aire durante la noche, se obtuvo el producto deseado en forma de sólidos gris claro (19,2 g, rendimiento=75%). LCMS calc. para C₁₉H₁₈Cl₂FNO₄: 414,25, Encontrado: 415 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*=7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,60 (t, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80–3,59 (m, 4H), 2,33 (ddd, *J*=14,3, 9,4, 6,9 Hz, 1H), 2,22 (ddd, *J*=14,3, 9,5, 6,8 Hz, 1H), 1,56 (ttd, *J*=9,6, 7,0, 4,7 Hz, 2H) ppm.

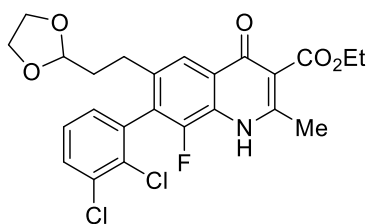
Paso 2. ácido 6-(2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)-3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico



Se disolvió 6-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (19,2 g, 46,3 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de THF

(80 mL) y MeOH (20 mL). A la mezcla de reacción se agregó solución aq. NaOH 1 M (93 mL, 2,0 eq.) y se calentó a 50 °C durante 3 h. Una vez finalizada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó lentamente con sol. aq. HCl 1 M a pH=3-4. La lechada de sólidos resultante se agitó a temperatura ambiente por NLT 1 h. El sólido se aisló, y la torta húmeda se lavó con 20% v/v MeCN en agua. Después de secar los sólidos con aire durante la noche, se obtuvo el producto deseado en forma de sólidos blancos (18,5 g, rendimiento=99%). LCMS calc. para C₁₈H₁₆Cl₂FNO₄:400,23; Encontrado: 401 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*=7,7, 1,6 Hz, 1H), 4,60 (t, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,79–3,60 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,32 (ddd, *J*=14,5, 9,4, 6,9 Hz, 1H), 2,21 (ddd, *J*=14,3, 9,5, 6,8 Hz, 1H), 1,56 (dddd, *J*=9,4, 7,0, 4,8, 2,4 Hz, 2H) ppm.

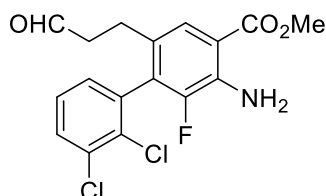
Paso 3. 6-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



En un balón de reacción purgado con nitrógeno se disolvieron 6-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona (18,6 g, 43,6 mmol, 1,0 eq.) y (Z)-4-etoxi-4-oxobut-2-en-2-oleato de sodio (13,28 g, 87,0 mmol, 2,0 eq.) en DMSO (100 mL, 5 V). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Hasta su disolución total. La reacción luego se calentó a 60–65 °C durante 16 h seguido por otras 2 h a 90 °C. Una vez finalizada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en agua (100 mL, 5 V). La mezcla de reacción resultante se acidificó con solución acuosa de HCl hasta pH=7. La lechada de sólidos se recalentó a 45–50 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se aisló el producto crudo. El producto crudo se redisolvió en 1:1 v/v MTBE en hexano por 2 h a temperatura ambiente. Luego se aisló el sólido. La torta húmeda se lavó con hexano y se secó durante la noche con aire. Se obtuvo el producto deseado en forma de sólidos blancos (17,8 g, rendimiento=83%). LCMS calc. para C₂₄H₂₂Cl₂FNO₅: 494,34; Encontrado: 495 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

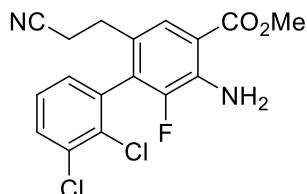
11,82 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=7,7$, 1,6 Hz, 1H), 4,66 (t, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,86–3,58 (m, 4H), 2,56 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,44 (s, 4H), 1,74–1,57 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

Paso 4. 3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-6-(3-oxopropil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo



A una solución de 6-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (6,5 g, 15,7 mmol) en 1,4-dioxano (65 mL) se agregó 1 M HCl (110 mL, 110 mmol). La mezcla se calentó a 70–75 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó MTBE (30 mL). Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3×30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 X 30 mL). La fase orgánica se concentró para dar el producto deseado (6,14 g, 88%). LCMS calc. para $C_{17}H_{14}Cl_2FNO_3$: 369,03; Encontrado: 370 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J=8,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,59–7,45 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=7,7$, 1,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 3H), 3,86 (s, 4H), 2,68–2,52 (m, 2H), 2,50–2,34 (m, 3H).

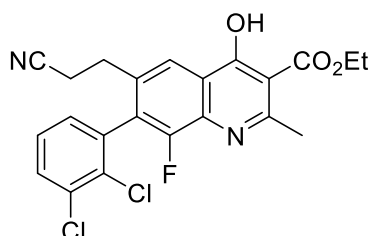
Paso 5. 3-amino-2',3'-dicloro-6-(2-cianoetil)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo



A una mezcla de 3-amino-2',3'-dicloro-2-fluoro-6-(3-oxopropil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (5,2 g, 11,6 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,9 g, 12,8 mmol) y trietilamina (1,3 g, 12,8 mmol) en DMF (51 mL) se agregó ácido propanfosfórico anhídrido fosfónico (10,8 mL, 15,3 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con MTBE (3×100 mL). La fase orgánica

combinada se lavó con agua (2×50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó por evaporación rotativa y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (0-10% metanol en DCM) para dar el producto deseado (1,7 g, 40%). LCMS calc. para la fórmula química: C₁₇H₁₃Cl₂FN₂O₂: 366,03; Encontrado: 367 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*=7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,67–2,51 (m, 2H), 2,47–2,35 (m, 1H).

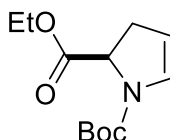
Paso 6. 4-cloro-6-(2-cianoetil)-7-(2,3-diclorofenil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 3-amino-2',3'-dicloro-6-(2-cianoetil)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (10,00 g, 27,0 mmol) (Z)-3-etoxibut-2-enoato de etilo (5,3 g, 32,4 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (0,14 g, 0,54 mmol) en tolueno anhidro (100 mL) se calentó a reflujo (110 °C) por 21 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se agregó etóxido de sodio en etanol 2,68 M (15,1 mL, 40,5 mmol). La solución anaranjada resultante se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL), se acidificó con 1 M HCl (42 mL) a pH 5. Se agregó EtOAc (500 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró por evaporación rotativa. El residuo se purificó en columna de gel de sílice y se eluyó con 0 - 70% EtOAc/DCM para dar el producto deseado en forma de sólido amarillo claro (7,2 g, 59% de rendimiento). LCMS calc. para C₂₂H₁₇Cl₂FN₂O₂: 446,03; Encontrado: 447 (M + H⁺). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,71–7,48 (m, 2H), 4,28 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,79 (ddd, *J*=11,7, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 2,73–2,59 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

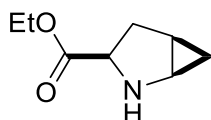
Ejemplo 4. Síntesis de ciclopropil((1*R*,3*R*,5*R*)-3-etinil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanona (paso 17a del Ejemplo 1)

Paso 1. (*R*)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 2-etilo:



A una solución de (*R*)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 2-etilo (241 g, 0,938 mol) en tolueno anhidro (1,6 L) se agregó trietilborohidruro de litio en tetrahydrofurano 1M (1,01 L, 1,01 mol) por goteo a -50 - -40 °C durante 1 h. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a aproximadamente -50 °C. Se agregó DIPEA (726 mL, 4,17 mol) a la mezcla por goteo a lo largo de 1 h. Se agregó 4-dimetilaminopiridina (1,49 g, 12,2 mmol, 0,013 eq.) a la mezcla, y luego se agregó por goteo anhídrido trifluoroacético (156,5 mL, 1,126 mol) a lo largo de 1,5 h. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a aproximadamente -50 °C, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó lentamente con agua (2,41 L), manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C durante la adición. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2,41 L) y solución salina saturada (720 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio (120 g). La solución se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (230 g, cuantitativo) como un aceite amarillo. GCMS calc. para $C_{12}H_{19}NO_4$: 241,1; Encontrado: 214,2 (M^+). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,70-6,48 (m, 1H), 4,99-4,86 (m, 1H), 4,70-4,52 (m, 1H), 4,30-4,11 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 9H), 1,34-1,21 (m, 4H).

Paso 2. (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) 3-etilo

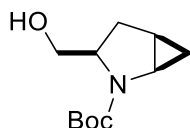


A una solución de (*R*)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 2-etilo (230 g, 0,938 mol) en tolueno (2,3 L) se agregó dietilzinc en tolueno 1,1M (1,7 L, 1,87 mol) a entre -30 y -25 °C durante 1 h. Se agregó cloroiodometano (273 mL, 3,752

mol) a la mezcla por goteo a lo largo de 2 h a entre aproximadamente -30 y -20 °C y la mezcla se agitó durante 16 h. Se agregó bicarbonato de sodio de saturación media (2,3 L) a la mezcla y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre tierras diatomeas para eliminar el sólido blanco y el lecho de filtración se enjuagó con tolueno (1,5 L). La fase orgánica se separó del filtrado y se lavó con agua ($2 \times 1,15$ L) y solución salina saturada (1,15 L). La solución en tolueno se concentró bajo presión reducida para dar una mezcla 6 a 1 (231 g) de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) 3-etilo y (1*S*,3*R*,5*S*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) 3-etilo como un aceite amarillo según lo determinado por análisis GCMS.

Se agregó metilamina acuosa (40%, 344 g) a la mezcla cruda de productos obtenida precedentemente (226 g) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregó agua (340 mL) y metil-*tert*-butiléter (340 mL) a la mezcla. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (340 mL) y solución salina saturada (230 mL). La solución se concentró bajo presión reducida para dar (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) 3-etilo (177 g, 73% de rendimiento calc.) como un aceite amarillo, que contenía 2% de (1*S*,3*R*,5*S*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) 3-etilo según lo determinado por análisis GCMS. GCMS calc. para $C_{13}H_{21}NO_4$: 255,1; Encontrado: 255,1 (M^+). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,56-4,39 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,51-3,36 (m, 1H), 2,60-2,42 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 9H), 1,23-1,15 (m, 4H), 0,87-0,79 (m, 1H), 0,70-0,56 (m, 1H).

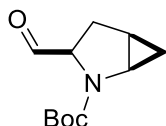
Paso 3. (1*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo



Una solución de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) 3-etilo (177 g, 0,694 mol) en tetrahidrofurano (1,56 L) se agregó a una solución de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (777 mL, 0,777 mol, 1,12 eq.) a aproximadamente $0-10$ °C durante 1 h. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h a 3 °C. Se agregó agua (27 mL) a la mezcla por goteo para detener la reacción. Se agregó solución de hidróxido de sodio (15%, 27 mL) y agua (80 mL) secuencialmente a la mezcla

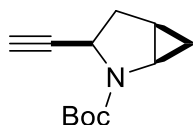
por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó DCM (2,35 L) a la mezcla. La suspensión se filtró a través de un lecho de tierras diatomeas (100 g) y se enjuagó con DCM (300 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida y se secó en horno de vacío a 40 °C durante 18 h para dar (1*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (133 g, 90% de rendimiento) como un aceite amarillo que contenía 2% de un isómero según lo determinado por análisis GCMS. GCMS calc. para C₁₁H₁₉NO₃: 213,1; Encontrado: 213,2 (M⁺). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,83 (brs, 1H), 4,34 (brs, 1H), 2,45 (ddd, 1H), 1,55-1,43 (m, 12H), 0,80 (q, 1H), 0,40 (brs, 1H).

Paso 4. (1*R*,3*R*,5*R*)-3-formil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo



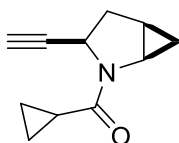
Se agregó DMSO (42,7 mL, 0,603 mol) a cloruro de oxalilo (26,4 mL, 0,301 mol) en DCM (535 mL) por goteo a -78 °C durante 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C durante la adición. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó (1*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (53,5 g, 0,251 mol) en DCM (535 mL) a la solución por goteo a -78 °C durante 40 min. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se agregó NEt₃ (104,9 mL, 0,753 mol) a la solución por goteo a -78 °C durante 40 min. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 30 min. Se agregó agua (888 mL) a la mezcla y se agitó durante 20 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2×888 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 1 M (888 mL), agua (888 mL) y solución salina saturada (888 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar (1*R*,3*R*,5*R*)-3-formil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (44 g, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo. GCMS calc. para C₁₁H₁₇NO₃: 213,1; Encontrado: 213,2 (M⁺). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,54-9,31 (m, 1H), 4,64-4,39 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 1H), 2,68-2,33 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 10H), 0,88-0,71 (m, 1H), 0,39-0,28 (m, 1H).

Paso 5. (1*R*,3*R*,5*R*)-3-etinil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se agregó K_2CO_3 (28,8 g, 0,209 mol, 2 eq.) a una solución de (1*R*,3*R*,5*R*)-3-formil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (22 g, 0,104 mol) en MeOH (352 mL) a 0–5°C. Se agregó (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (18,3 mL, 0,110 mol) a la mezcla por goteo a 0–5 °C durante 30 min, manteniendo la temperatura a < 5 °C durante la adición. Después de agitar a 0–5 °C durante 15 min, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó agua (372 mL) y EtOAc (930 mL) a la mezcla, que se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (372 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (560 mL) y solución salina saturada (560 mL). La solución orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de EtOAc en heptano 0–10% para dar una mezcla 7 a 1 de (1*R*,3*R*,5*R*)-3-etinil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo y (1*R*,3*S*,5*R*)-3-etinil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (82 g, 74% de rendimiento calc.) como un aceite amarillo claro. GCMS calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 207,1; Encontrado: 207,0 (M^+). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,78-4,54 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,50-1,48 (m, 9H), 1,16-1,05 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 1H), 0,78-0,66 (m, 1H).

Paso 6. Ciclopropil((1*R*,3*R*,5*R*)-3-etinil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanona

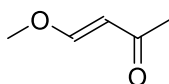


Una mezcla de (1*R*,3*R*,5*R*)-3-etinil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo y (1*R*,3*S*,5*R*)-3-etinil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (82 g, 0,39 mol) y HCl en dioxano 4M (297 mL, 1,19 mol, 3 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (1,23 L) y se enfrió a 0 °C. Se agregó NEt_3 (275,8 mL, 1,98 mol) a la reacción a 0 °C por goteo a lo largo de 1,5 h manteniendo la temperatura a <10 °C durante la adición. Se agregó cloruro de

ciclopropancarbonilo (45,4 g, 0,43 mol) a la reacción a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se agregó HCl 1M (410 mL, 5 vol) y DCM (820 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2×820 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (820 mL) y solución salina saturada (820 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo (60 g). Se agregaron tierras diatomeas (120 g) al residuo crudo y la mezcla se secó bajo presión reducida para dar un polvo seco (186 g). El polvo seco se purificó en una columna de gel de sílice (1,5 kg) y se eluyó con un gradiente de EtOAc en heptano 15 a 40%. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y se secó al vacío a 30 °C durante 18 h para dar el compuesto del título (40,8 g, 59% de rendimiento) como un aceite marrón. GCMS calc. para C₁₂H₁₇NO₂: 175,1; Encontrado: 175,0 (M⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,14 (dt, 0,45H), 4,81 (dt, 0,55H), 3,82 (t, 0,55H), 3,71 (t, 0,45H), 3,42 (d, 0,45H), 3,15 (d, 0,55H), 2,57 (ddd, 0,45H), 2,44 (ddd, 0,55H), 2,09 (dd, 0,45H), 2,04 (ddd, 0,55H), 1,97 (dd, 0,55H), 1,86-1,69 (m, 1H), 1,62 (dddd, 0,45H), 1,01 (td, 0,55H), 0,90 (td, 0,45H), 0,87-0,68 (m, 5H).

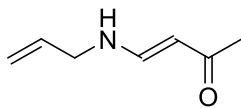
Ejemplo 5. Síntesis de oxalato de (1R,4R,5S)-5-amino-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (paso 14a del Ejemplo 1)

Paso 1. (*E*)-4-Metoxibut-3-en-2-ona:



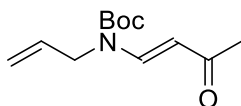
Una mezcla de 4,4-dimetoxi-2-butanona (350 g, 1,0 eq) y acetato de sodio (11g, 0,05 eq.) se calentó a 145-150 °C bajo atmósfera de nitrógeno y el metanol resultante se purgó durante el proceso de calentamiento. Una vez completa la reacción, la mezcla se enfrió a 70–80 °C. El producto se destiló al vacío para dar el producto deseado (130 g, rendimiento 50%). ¹H RMN (CD₂Cl₂/CHDOD, 400 MHz): δ 7,60 (d, 1H, *J*=12,8 Hz) 5,53 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). ¹³C RMN (CD₂Cl₂/CD₃OD, 100,6 MHz): δ 27,1, 58,0, 107,0, 165,2, 199,6.

Paso 2. (E)-4-(Alilamino)but-3-en-2-ona:



Una mezcla de (E)-4-metoxibut-3-en-2-ona (150 g) y NEt₃ (182 g) en DCM (450 mL) se agitó bajo nitrógeno a 10–15 °C. Se agregó solución acuosa de clorhidrato de alilamina (60%, 234 g) lentamente a la mezcla a 10–15 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min. Una vez completa la reacción, se agregó agua (150 g) a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con DCM (300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (150 mL) y la fase orgánica se concentró al vacío para dar un producto crudo como un aceite amarillo (175 g, rendimiento 93%). ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 9,75 (bs, 1H); 6,58 (dd, 1H, *J*=16,8, 2); 5,78-5,86 (m, 1H); 5,19 (d, 1H, *J*=16,8); 5,14 (d, 1H, *J*=10, 1); 5,00 (d, 1H, *J*=10, 1); 3,74-3,77 (m, 2H); 2,03, (s, 3H). ¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃): 197,5; 153,2; 165,3; 117,6; 94,9; 51,1; 29,2.

Paso 3. (E)-alil(3-oxobut-1-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo:



Una mezcla de (E)-4-(alilamino)but-3-en-2-ona (130 g), trimetilamina (105 g), *N,N*-dimetilaminopiridina (13 g) en tolueno (390 mL) se calentó a 50–55 °C. Se agregó (Boc)₂O (259 g) en porciones manteniendo la temperatura de reacción a 50–55 °C. Después se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 50–55 °C para completar la reacción. La mezcla se enfrió a 10–15 °C y se agregó HCl acuoso 3 M a la mezcla hasta pH 5–6. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con tolueno (260 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (260 mL). Se agregó carbón activado (1 g). La mezcla se agitó a 50–55 °C durante 1 h antes de enfriar la mezcla a 20–30 °C. La mezcla se filtró sobre un lecho de tierras diatomeas y el lecho de tierras diatomeas se enjuagó con tolueno. El filtrado se concentró para dar un residuo, y el residuo se evaporó junto con MeCN para dar un residuo como un aceite amarillo (189 g, 80% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, 1H, *J*=15); 5,68–5,73 (m, 1H); 5,49 (d, 1H, *J*=15); 5,14 (d,

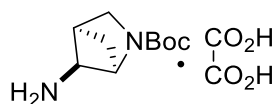
1H, J=18); 5,09 (d, 1H, J=10); 4,13 (t, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,50 (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): 198,6; 153,0; 143,2; 131,8; 117,8; 109,5; 84,0; 47,0; 28,3; 28,1.

Paso 4. 5-acetil-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo:



Una solución de (*E*)-alil(3-oxobut-1-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (270 g) en MeCN (3240 mL) se sometió a fotorreactor UV. Una vez completa la reacción, el residuo oleoso resultante (mezcla de isómeros mayoritario y minoritario) se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. La muestra se purificó mediante columna para obtener sus datos analíticos. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,62-6,78 (bd, 1H); 3,40 (bt, 1H); 3,16 (bs, 1H); 3,06 (bs, 1H); 2,69 (s, 1H); 1,97 (s, 3H); 1,70–1,73 (m, 1H); 1,46 (s, 9H).

Paso 5. Oxalato de (1R,4R,5S)-5-amino-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo:



Una mezcla de 5-acetil-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (150 g) en MeCN (1500 mL) se agregó a hipoclorito de sodio (173,5 g) en solución de hidróxido de sodio 30% a 30–40 °C (1500 mL). La mezcla se agitó a 30–40 °C durante 30 min para completar la reacción. La mezcla se enfrió a 10–15 °C y se agregó solución acuosa de HCl 6M para ajustar la mezcla a pH 8–9. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el MeCN a 50–55 °C y se agregó metanol (90 mL) al residuo. La mezcla se enfrió a 10–15 °C y se agregó HCl 6M para ajustar la mezcla a pH 2–3 (precipitó un sólido con el ajuste de pH) y se agitó durante otras 2–3 h. El sólido se aisló y enjuagó con agua (300 mL). El sólido húmedo se secó al vacío a 50–55 °C.

Recristalización: Una mezcla del sólido en tolueno (1500 mL) se calentó a 60–70 °C hasta obtener una solución. Se agregó (*R*)-(+)-1-feniletilamina (80,7 g) a 40–70 °C. La solución se enfrió a 30–35 °C durante 90 min (precipitó un sólido gradualmente) y se agitó

durante 1 h. La suspensión se enfrió a 20–25 °C durante 90 min y se agitó durante 2 h. El sólido se aisló y se enjuagó con tolueno (40 mL). Una mezcla de la torta de filtrado y tolueno (1200 mL) se calentó a 100–105 °C hasta obtener una solución. La mezcla se enfrió a 75–85 °C durante 90 min (precipitó un sólido) y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 20–25 °C durante 2 h y se agitó durante 2 h. El sólido se aisló y se enjuagó con tolueno (40 mL). El proceso de recristalización se repitió una vez más.

Base libre: a una mezcla de la torta húmeda en tolueno (225 mL) y agua (225 mL) se agregó solución acuosa de NaOH 30% a 10–15 °C hasta pH 9–10. La mezcla se agitó durante 30 min y se separó la fase orgánica. A la fase acuosa se agregó solución acuosa de HCl 6 M a 10–15 °C hasta pH 2–3 (precipitó un sólido). La mezcla luego se enfrió a 3–8 °C y se agitó durante 1 h. El sólido se aisló y se lavó con agua (40 mL). La torta húmeda se secó al vacío a 50–55 °C para dar el ácido (1*R*,4*S*,5*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-carboxílico deseado (25 g, 18% de rendimiento).

A una mezcla del ácido (245 g), piridina (86 g) y carbonato de amonio (111 g) en MeCN (3700 mL) se agregó (Boc)₂O (310 g) a 15–25 °C. La mezcla se agitó durante 5 h para completar la reacción. El sólido se aisló y se enjuagó con MeCN (250 mL). Se combinó el filtrado y el enjuague y se concentró al vacío a 40–45 °C y se incluyó en una mezcla azeotrópica con heptano. Al residuo se agregó EtOAc (130 mL) y *n*-heptano (650 mL) a 40–45 °C. La mezcla se enfrió a 10–15 °C (precipitó un sólido) y se agitó durante 2 h. El sólido se aisló y se enjuagó con *n*-heptano (250 mL). La torta húmeda se secó al vacío a 50–55 °C para dar el producto deseado (1*R*,4*S*,5*S*)-5-carbamoyl-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo cuantitativamente.

A NaOH acuoso 15% enfriado (800 mL) a 10–15 °C se agregó (1*R*,4*S*,5*S*)-5-carbamoyl-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (214 g). Se agregó hipoclorito de sodio (91,2 g) a 10–20 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se calentó a 40–45 °C durante 4 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 15–20 °C y se agregó ácido cítrico para ajustar a pH 5–6. La mezcla se basificó por adición de hidróxido de sodio hasta pH 14. La mezcla basificada se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2×1000 mL). La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica con MeCN. El residuo se disolvió (140 mL) y se agregó carbón activado (2 gramos). La mezcla se agitó a 25–30 °C durante 2 h. La

mezcla se filtró, y el lecho de filtración se enjuagó con MeCN (85 mL). El filtrado y el enjuague combinados se agregaron a una solución de ácido oxálico (120 g) en MeCN (850 mL) a 40–45 °C. La solución se enfrió a 3–7 °C y se agitó durante 1 h. El sólido se aisló y se enjuagó con MeCN (110 mL). La torta húmeda se secó a 40–50 °C al vacío para dar el oxalato de (1R,4R,5S)-5-amino-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilato de *tert*-butilo (248 g, 91% de rendimiento) deseado como un sólido blanco. HPLC-MS calc. para C₁₀H₁₈N₂O₂: 198,14; Encontrado (M+H): 199,1 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,44 (s, 3H); 3,34, (m, 1H); 4,24, dt, 1H, *J*=6,9, 1,7 Hz); 3,20-3,31 (m, 2H); 2,84, (dt, 1H, *J*=6,5, 3,0); 1,65-1,71 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,19 (d, 1H, *J*=8,1). ¹³C RMN (125 Hz, DMSO-*d*₆): δ 165,0; 155,8; 79,5; 61,5; 50,6; 44,9; 40,8; 33,8; 28,6.

A partir de la descripción anterior, los especialistas en la materia podrán apreciar que a la divulgación se le pueden realizar diversas modificaciones, además de las que se describen en la presente. Dichas modificaciones también se consideran comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo sin limitación a todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud, se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión.