

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 021**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2016 PCT/US2016/052151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17049096**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2016 E 16847394 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3349587**

54 Título: **Procedimiento de compuestos antifúngicos**

30 Prioridad:

18.09.2015 US 201562220384 P

06.01.2016 US 201662275504 P

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

23.04.2021

73 Titular/es:

**NQP 1598, LTD. (100.0%)
PO Box 309, Ugland House
Grand Cayman, KY1-1104, KY**

72 Inventor/es:

**WIRTH, DAVID DALE;
YATES, CHRISTOPHER M. y
HOEKSTRA, WILLIAM J.**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 821 021 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de compuestos antifúngicos

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional estadounidense n.º 62/220.384, presentada el 18 de septiembre de 2015, y a la solicitud provisional estadounidense n.º 62/275.504, presentada el 6 de enero de 2016.

10 **Antecedentes**

Los organismos vivos han desarrollado procedimientos estrictamente regulados que importan metales específicamente, los transportan a los sitios de almacenamiento intracelular y, en última instancia, los transportan a los sitios de uso. Una de las funciones más importantes de los metales tales como zinc y hierro en los sistemas biológicos es permitir la actividad de metaloenzimas. Las metaloenzimas son enzimas que incorporan iones metálicos en el sitio activo de la enzima y utilizan el metal como parte del procedimiento catalítico. Más de un tercio de todas las enzimas caracterizadas son metaloenzimas.

La función de las metaloenzimas es altamente dependiente de la presencia del ion metálico en el sitio activo de la enzima. Es bien conocido que los agentes que se unen a e inactivan el ion metálico del sitio activo disminuyen drásticamente la actividad de la enzima. La naturaleza emplea esta misma estrategia para disminuir la actividad de determinadas metaloenzimas durante periodos en los que la actividad enzimática no es deseable. Por ejemplo, la proteína TIMP (inhibidor tisular de metaloproteasas) se une al ion de zinc en el sitio activo de diversas enzimas de metaloproteasas de la matriz y, de ese modo, detiene la actividad enzimática. La industria farmacéutica ha usado la misma estrategia en el diseño de agentes terapéuticos. Por ejemplo, los agentes antifúngicos azólicos fluconazol y voriconazol contienen un grupo 1-(1,2,4-triazol) que se une al hierro del hemo presente en el sitio activo de la enzima diana lanosterol desmetilasa y, de ese modo, inactiva la enzima.

En el diseño de inhibidores de metaloenzimas clínicamente seguros y eficaces, el uso del grupo de unión a metal más apropiado para la diana y la indicación clínica particulares es crítico. Si se utiliza un grupo de unión a metal de unión débil, la potencia puede estar por debajo de la óptima. Por otro lado, si se utiliza un grupo de unión a metal de unión muy fuerte, la selectividad para la enzima diana frente a metaloenzimas relacionadas puede estar por debajo de la óptima. La falta de selectividad óptima puede ser un motivo de toxicidad clínica debido a la inhibición involuntaria de estas metaloenzimas fuera de la diana. Un ejemplo de tal toxicidad clínica es la inhibición involuntaria de enzimas de metabolización de fármacos humanas, tales como CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, por los agentes antifúngicos azólicos disponibles actualmente, tales como fluconazol y voriconazol. Se cree que esta inhibición fuera de la diana está provocada principalmente por la unión indiscriminada del 1-(1,2,4-triazol) utilizado actualmente al hierro en el sitio activo de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Otro ejemplo de esto es la atralgia que se ha observado en muchos ensayos clínicos de inhibidores de metaloproteinasas de la matriz. Se considera que esta toxicidad está relacionada con la inhibición de metaloenzimas fuera de la diana debido a la unión indiscriminada del grupo ácido hidroxámico al zinc en los sitios activos fuera de la diana.

Por tanto, la búsqueda de grupos de unión a metal que puedan lograr un mejor equilibrio entre potencia y selectividad sigue siendo un objetivo importante y sería significativo en la realización de agentes terapéuticos y métodos para abordar las necesidades insatisfechas actualmente en el tratamiento y la prevención de enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos. De manera similar, son necesarios métodos de síntesis de tales agentes terapéuticos en el laboratorio y, en última instancia, a escala comercial. La adición de nucleófilos a base de metales (Zn, Zr, Ce, Ti, Mg, Mn, Li) a cetonas sustituidas con azol-metilo se ha llevado a cabo en la síntesis de voriconazol (M. Butters, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 28-36). El nucleófilo en estos ejemplos fue un sustrato de etilpirimidina. De manera similar, se ha preparado epóxido de azol-metilo ópticamente activo como electrófilo precursor para la síntesis de ravuconazol (A. Tsuruoka, Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 623-630). A pesar de esto, es deseable el desarrollo de una metodología con eficacia y selectividad mejoradas.

Los documentos WO 2013/090210 y WO 2014/201161 describen compuestos que tienen actividad de modulación de metaloenzimas y métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos mediados por tales metaloenzimas.

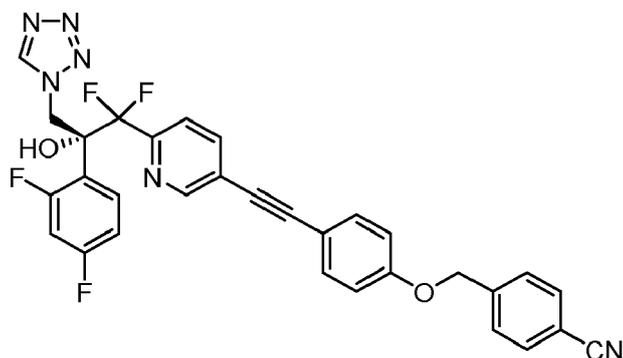
El documento WO 2015/143142 se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto que es útil como agente antifúngico.

Misumi, Bulman y Matsumoto, Heterocycles, 56:599-605 (2002), describen una reacción de Henry asimétrica mediada a alta presión de nitrometano con compuestos de carbonilo catalizada por alcaloides de Cinchona.

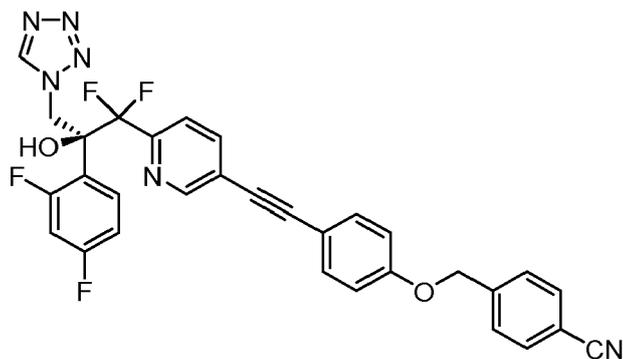
Zielińska-Blajet y Skarzewski, Tetrahedron: Asymmetry, 20:1992-1998 (2009), describen ligandos para la reacción de Henry asimétrica catalizada por complejos de Cu^{II}.

Breve resumen de la invención

La invención se refiere a métodos de síntesis del compuesto 5 o del compuesto 5*. Los métodos pueden comprender los compuestos en el presente documento. Un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una sal, un hidrato, un solvato o un complejo farmacéuticamente aceptable de los mismos.



5



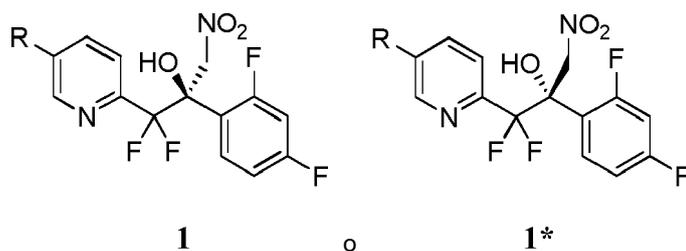
5*

Los compuestos en el presente documento incluyen aquellos en los que se identifica que el compuesto obtiene afinidad, al menos en parte, por una metaloenzima mediante la formación de uno o más de los siguientes tipos de interacciones o enlaces químicos con un metal: enlaces sigma, enlaces covalentes, enlaces covalentes coordinados, enlaces iónicos, enlaces pi, enlaces delta o interacciones por retrodonación.

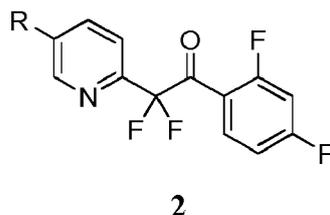
Los métodos para evaluar las interacciones de la unión metal-ligando se conocen en la técnica tal como se ejemplifica en la bibliografía, incluyendo, por ejemplo, "Principles of Bioinorganic Chemistry" de Lippard y Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" de Basolo y Pearson, John Wiley & Sons Inc; 2ª edición (septiembre de 1967); "Biological Inorganic Chemistry" de Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue *et al.* "Nature Chemical Biology", vol. 4, n.º 2, 107-109 (2008).

En los siguientes aspectos, se hace referencia a los esquemas y a los compuestos en el presente documento, incluyendo los reactivos y las condiciones de reacción descritos en el presente documento. Otros aspectos incluyen cualquiera de los compuestos, los reactivos, las transformaciones o los métodos de los mismos descritos en los ejemplos en el presente documento (en su totalidad o en parte), que se incluyen como realizaciones con elementos únicos (por ejemplo, compuestos o transformaciones) o realizaciones que incluyen múltiples elementos (por ejemplo, compuestos o transformaciones).

En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1 ó 1*, o una mezcla de los mismos:

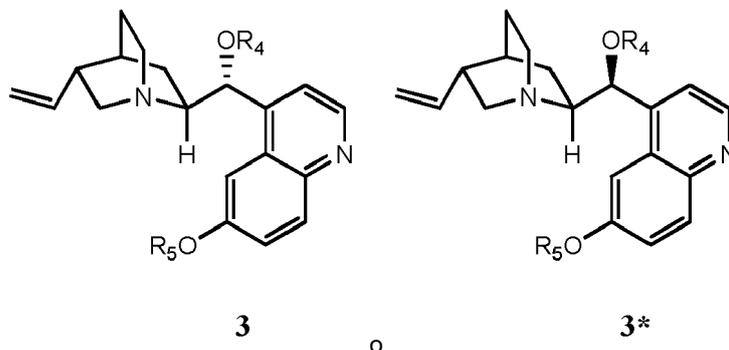


comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2:



5

con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de fórmula 3 ó 3*:



10

en la que cada R₄ es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-arilo opcionalmente sustituido; y

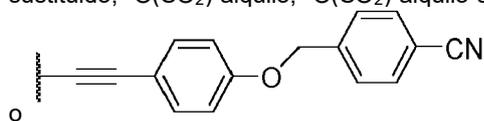
15

cada R₅ es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

para proporcionar un compuesto de fórmula 1 ó 1*, o una mezcla de los mismos;

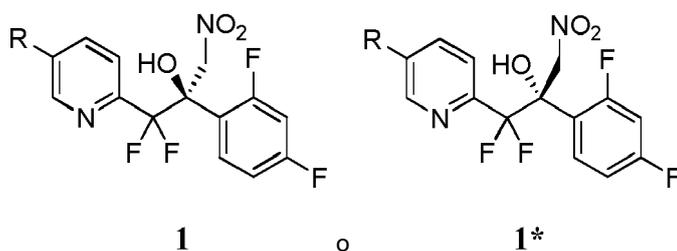
20

en la que cada R es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo, -O(SO₂)-arilo sustituido, etinilo, etinilo sustituido

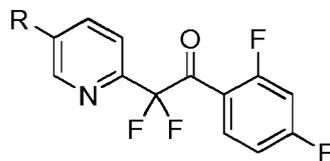


25

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1 ó 1*, o una mezcla de los mismos:

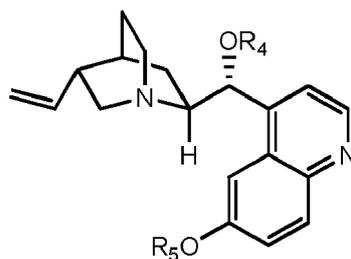


comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2:



2

5 con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de fórmula 3:



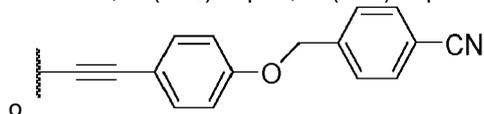
3

10 en la que R₄ es H, alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-arilo opcionalmente sustituido; y

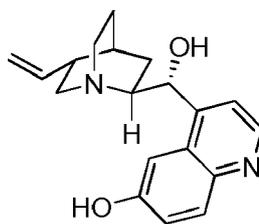
R₅ es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

15 para proporcionar un compuesto de fórmula 1 ó 1*, o una mezcla de los mismos;

en la que cada R es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo, -O(SO₂)-arilo sustituido, etinilo, etinilo sustituido



20

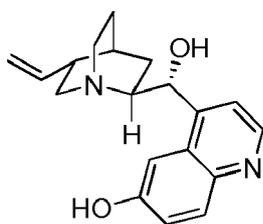


En un aspecto de la presente invención, el catalizador quiral es

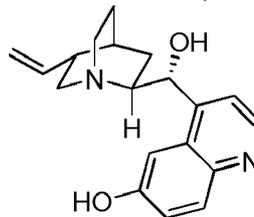
. En otro aspecto, el



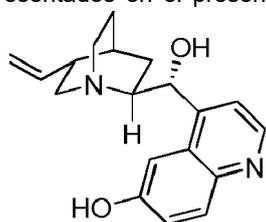
porcentaje en moles de usado en cualquiera de los procedimientos presentados en el presente documento es de aproximadamente 0,5-50. En otro aspecto, el porcentaje en moles de



usado en cualquiera de los procedimientos presentados en el presente documento es de



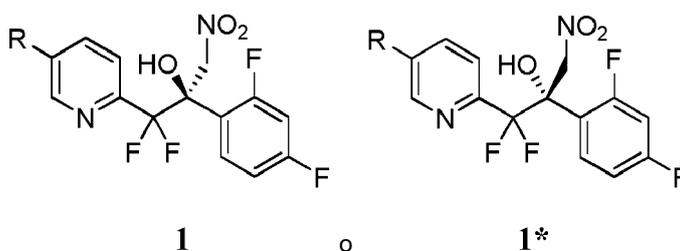
aproximadamente 0,5-25. En otro aspecto, el porcentaje en moles de usado en cualquiera de los procedimientos presentados en el presente documento es de aproximadamente 1-10. En otro aspecto, el



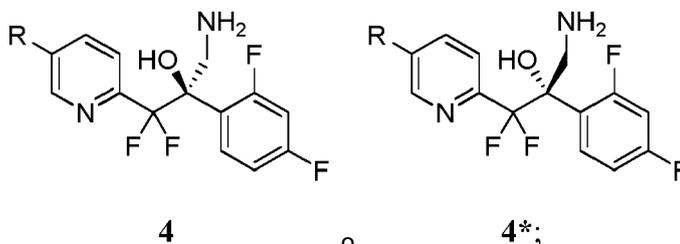
porcentaje en moles de usado en cualquiera de los procedimientos presentados en el presente documento es de aproximadamente 5.

En otra realización, el número de equivalentes de nitrometano usado en cualquiera de los procedimientos presentados en el presente documento es de aproximadamente 1-25. En otro aspecto, el número de equivalentes de nitrometano usado en cualquiera de los procedimientos presentados en el presente documento es de aproximadamente 5-15. En otro aspecto, el número de equivalentes de nitrometano usado en cualquiera de los procedimientos presentados en el presente documento es de aproximadamente 10.

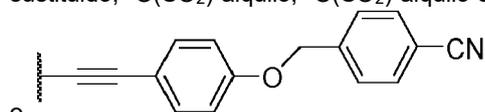
En otra realización, la divulgación proporciona un procedimiento para reducir un compuesto de fórmula 1 ó 1*, o una mezcla de los mismos:



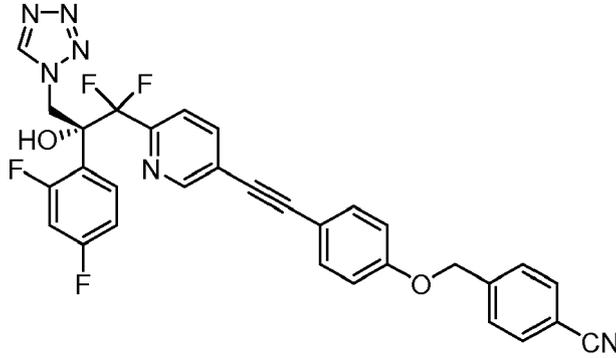
para generar un compuesto de fórmula 4 ó 4*, o una mezcla de los mismos:



en la que cada R es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo, -O(SO₂)-arilo sustituido, etinilo, etinilo sustituido



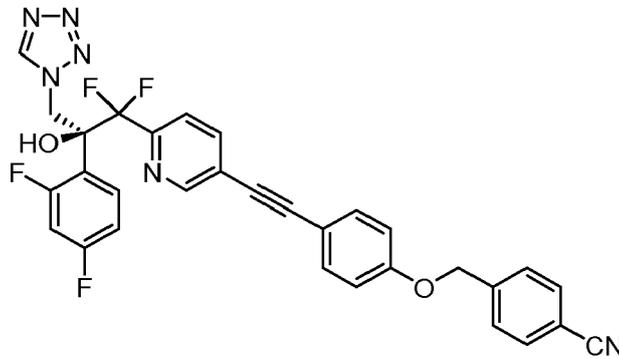
La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos:



5

5

o

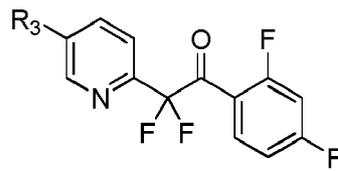


5*

comprendiendo el método:

10

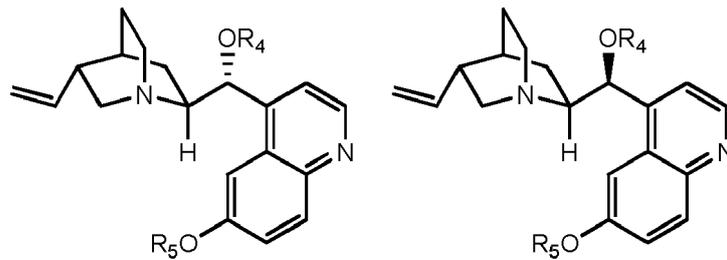
a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6:



6

15

con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de fórmula 3 ó 3*:



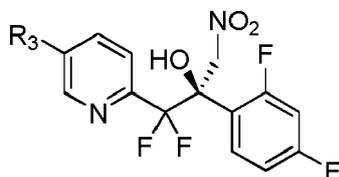
3

o

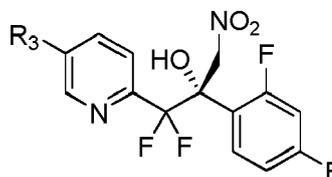
3*

en la que R₄ y R₅ son H;

para proporcionar un compuesto de fórmula 7 ó 7*, o una mezcla de los mismos; y



7

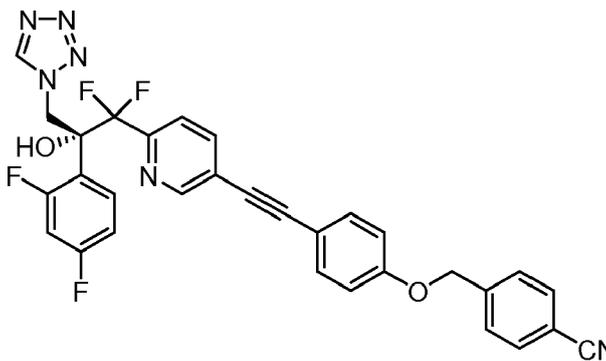


7*

5 b. convertir un compuesto de fórmula 7 ó 7*, o una mezcla de los mismos, en un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos;

10 en la que cada R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, -O(C=O)-O-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o -O(SO₂)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

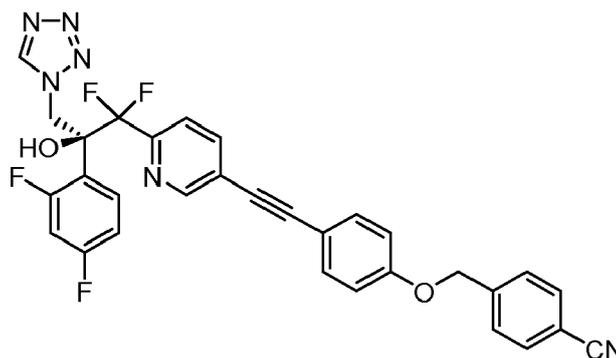
En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 5 o una mezcla de un compuesto de fórmula 5 y de fórmula 5*:



5

o

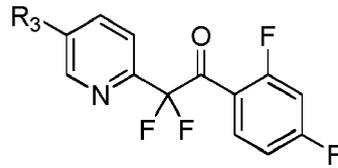
15



5*

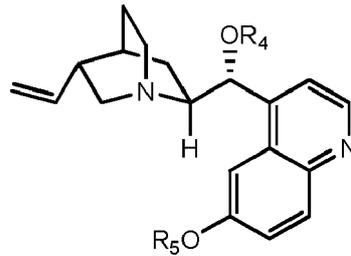
comprendiendo el método:

20 a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6:



6

con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de fórmula 3:



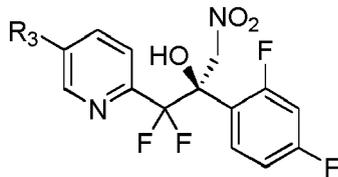
3

5

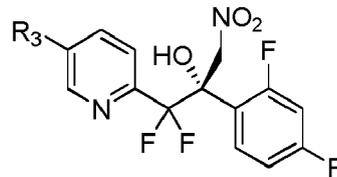
en la que R₄ y R₅ son H;

para proporcionar un compuesto de fórmula 7 o una mezcla de un compuesto de fórmula 7 y de fórmula 7*,

10



7



7*

b. convertir un compuesto de fórmula 7 ó 7*, o una mezcla de los mismos, en un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos;

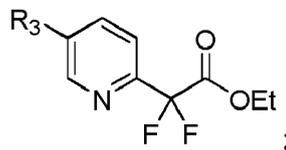
15

en la que cada R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, -O(C=O)-O-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o -O(SO₂)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento puede comprender:

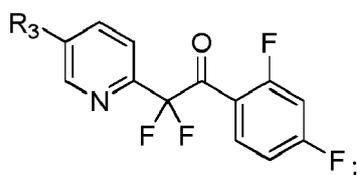
20

arilación de éster 9;



9

25 para generar cetona 6;



6

5 en la que cada R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo, o -O(SO₂)-arilo sustituido.



En otro aspecto, el método comprende hacer reaccionar éster 9 con

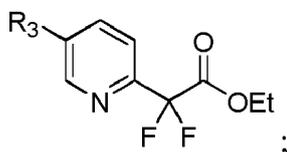
10 en la que M es Mg, MgX, Li o AlX₂; X es halógeno, alquilo o arilo; y

R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo, o -O(SO₂)-arilo sustituido.

15 En otro aspecto, M es Mg o MgX y X es halógeno.

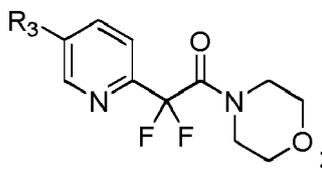
En otro aspecto de la invención, cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento puede comprender:

20 a. amidación de éster 9;



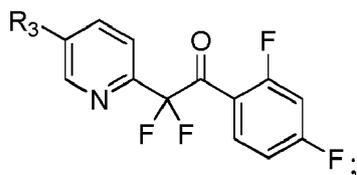
9

25 para generar morfolinamida 10; y



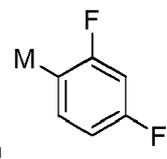
10

b. arilación de morfolinamida 10 para generar cetona 6;



6

30 en la que cada R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, -O(C=O)-O-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o -O(SO₂)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.



En otro aspecto, la etapa b. comprende hacer reaccionar morfolinamida 10 con

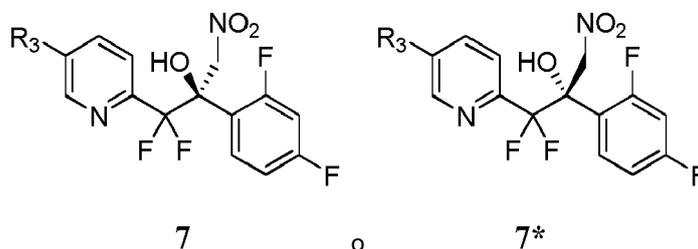
en la que M es Mg, MgX, Li o AlX_2 ; X es halógeno, alquilo o arilo; y

cada R_3 es independientemente halo, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

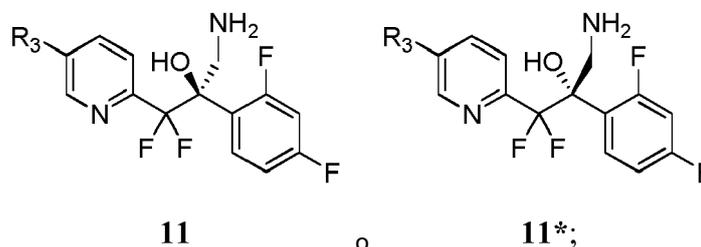
En otro aspecto, M es Mg o MgX y X es halógeno.

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento puede comprender:

reducir un compuesto de fórmula 7 ó 7*, o una mezcla de los mismos:



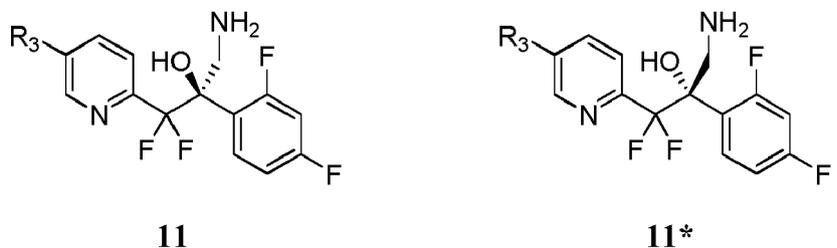
para generar un compuesto de fórmula 11 ó 11*, o una mezcla de los mismos:



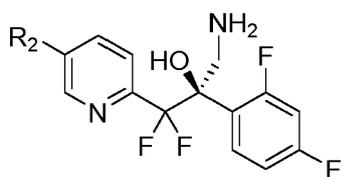
en la que cada R_3 es independientemente halo, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento puede comprender:

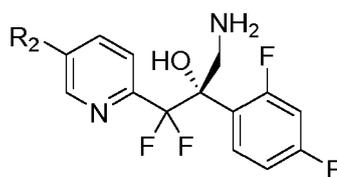
a. alquililar un compuesto de fórmula 11 ó 11*, o una mezcla de los mismos,



para generar un compuesto de fórmula 12 ó 12*, o una mezcla de los mismos; y



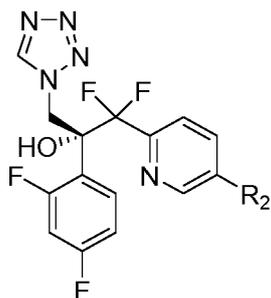
12



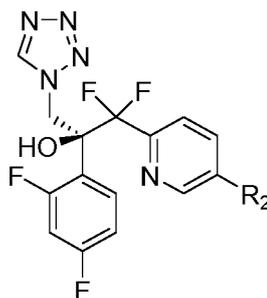
12*

b. formar el tetrazol de un compuesto de fórmula 12 ó 12*, o una mezcla de los mismos, para generar un compuesto de fórmula 18 ó 18*, o una mezcla de los mismos;

5

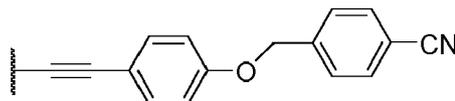


18



18*

;



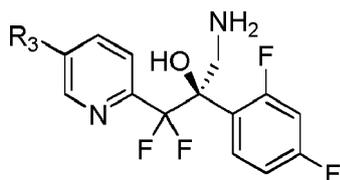
en la que cada R₂ es independientemente etinilo, etinilo sustituido o

; y

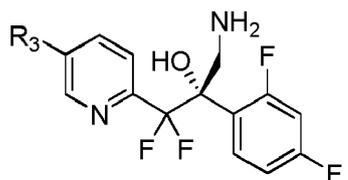
10 cada R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, -O(C=O)-O-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o -O(SO₂)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento puede comprender:

15 a. formar el tetrazol de un compuesto de fórmula 11 ó 11*, o una mezcla de los mismos,



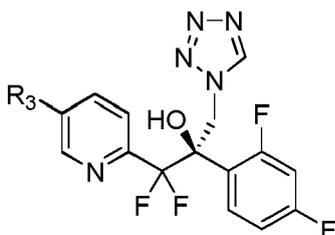
11



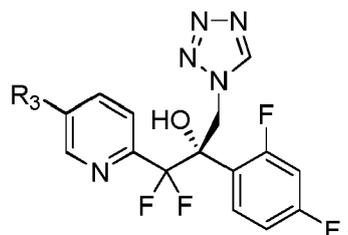
11*

para generar un compuesto de fórmula 13 ó 13*, o una mezcla de los mismos; y

20



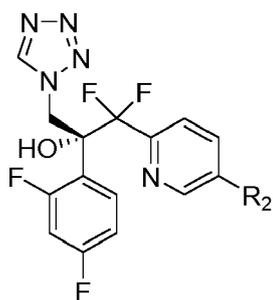
13



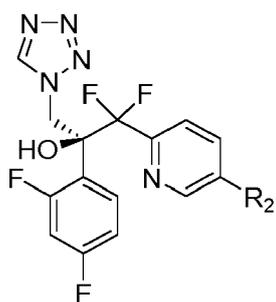
13*

b. alquilar un compuesto de fórmula 13 ó 13*, o una mezcla de los mismos, para generar un compuesto de fórmula 18 ó 18*, o una mezcla de los mismos;

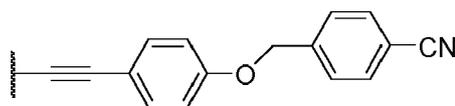
25



18



18*

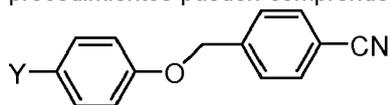


5 en la que cada R_2 es independientemente etinilo, etinilo sustituido o

; y

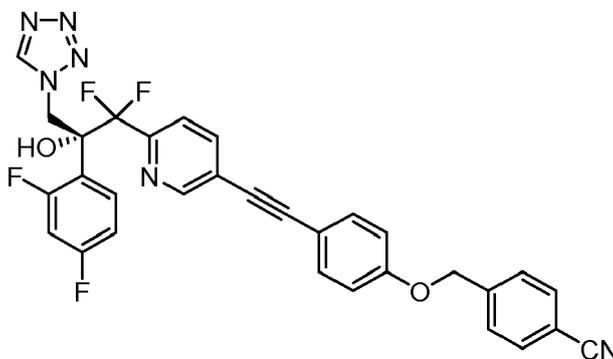
cada R_3 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo, o -O(SO₂)-arilo sustituido.

10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, cuando R_2 en cualquiera de la fórmula 18 ó 18* es etinilo, los procedimientos pueden comprender además acoplar el compuesto de fórmula 18 ó 18*, en la que R_2 es etinilo, con



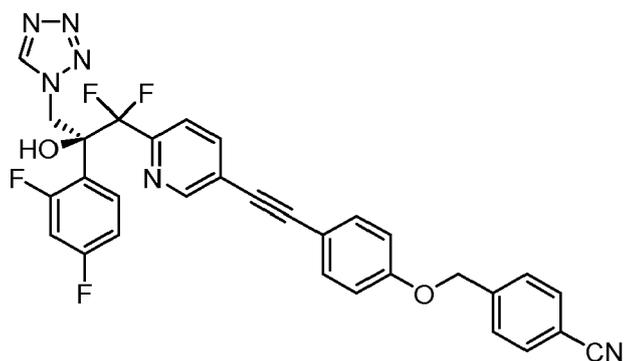
, en la que Y es halo,

15 para generar el compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos:



5

o



5*.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, cuando R₂ en cualquiera de la fórmula 18 ó 18* es etinilo, los procedimientos pueden comprender además:

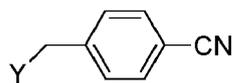
5

a. acoplar el compuesto de fórmula 18 ó 18*, en la que R₂ es etinilo, con



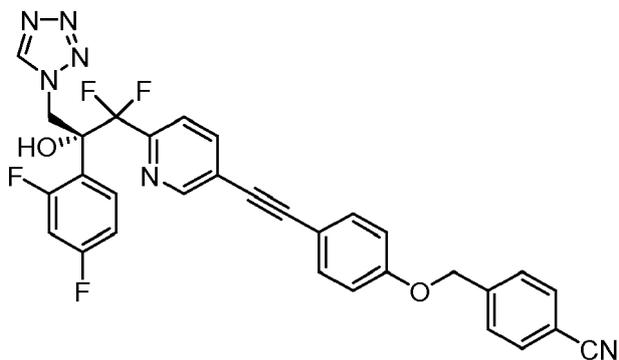
;

b. alquilar el producto de la etapa a. con



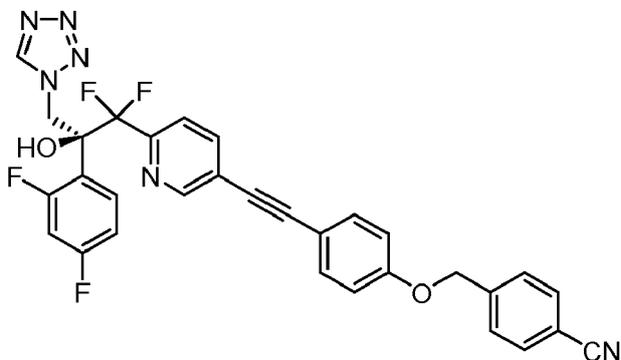
, para generar el compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos:

10



5

o



5*;

15 en la que cada Y es independientemente halo.

En la etapa del procedimiento de la reacción de Henry asimétrica, en un aspecto, la reacción se realiza (y el catalizador se selecciona) de modo que la razón enantiomérica de los productos sea mayor de 50:50; mayor de 60:40; mayor de 72:25; mayor de 80:20; mayor de 85:15; mayor de 90:10; mayor de 95:5; o mayor de 97:3.

5 En los procedimientos mencionados anteriormente, "alquilar" o "alquilación" puede lograrse mediante cualquier procedimiento de reacción de acoplamiento adecuado (por ejemplo, acoplamiento de Sonogashira, reacción de Grignard, acoplamiento de Heck, acoplamiento de Negishi, acoplamiento de Suzuki, reacción de Suzuki-Miyaura, acoplamiento cruzado de Kumada, acoplamiento de Castro-Stefens, reacción de Ullmann, síntesis de Weinreb de cetonas, acoplamiento de Stille, acoplamiento de Stille-Kelly y similares), incluyendo reacciones de acoplamiento organometálico conocidas en la técnica, incluyendo el uso de reactivos de organoborano, organoboronato, organocobre, organopaladio, organoníquel, organosilicio, organoplomo, organomagnesio, organohierro, organolitio y/o organoestaño y métodos conocidos en la técnica.

10 En otro aspecto de la invención, cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento puede comprender un procedimiento de enriquecer la pureza enantiomérica de una mezcla de compuestos enantioméricos (por ejemplo, los compuestos 7/7* o una mezcla de los mismos, y/o 4/4* o una mezcla de los mismos, y/u 11/11* o una mezcla de los mismos, y/o 12/12* o una mezcla de los mismos, y/o 18/18* o una mezcla de los mismos), que comprende:

15 (i) cristalizar dicha mezcla de compuestos enantioméricos con un ácido quiral en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuado, en el que:

20 el disolvente o la mezcla de disolventes adecuado se selecciona de acetonitrilo, isopropanol, etanol, agua, metanol, o combinaciones de los mismos;

(ii) aislar la mezcla de compuestos enantioméricamente enriquecidos; y

25 (iii) purificar la mezcla de sales quirales enantioméricamente enriquecidas para proporcionar la mezcla de compuestos enantioméricamente enriquecidos.

30 En otro aspecto, el procedimiento de enriquecer la pureza enantiomérica de una mezcla de compuestos enantioméricos comprende además resuspender la mezcla de sales quirales enantioméricamente enriquecidas en un disolvente de suspensión o una mezcla de disolventes de suspensión.

35 En otro aspecto, el ácido quiral según cualquier realización presentada en el presente documento se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico, ácido di-benzoiltartárico, ácido málico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido ascórbico y ácido di-p-toluoiltartárico;

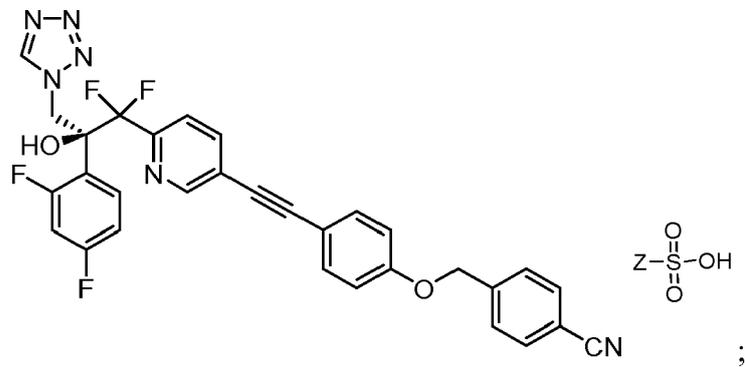
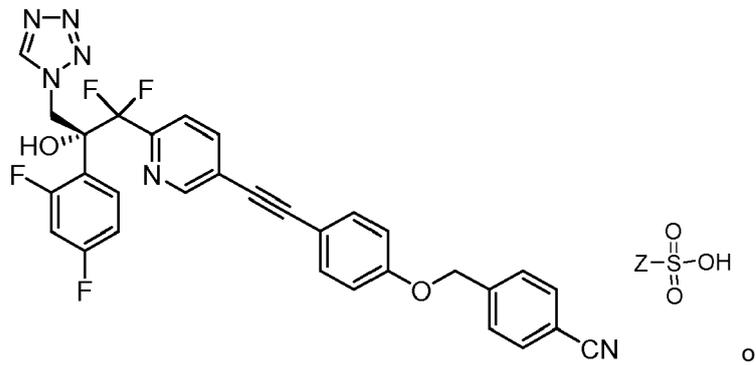
40 En otro aspecto, el disolvente o la mezcla de disolventes adecuado según cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es 1-propanol, 1-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, *tert*-butil metil éter, dietil éter, diclorometano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de isopropilo, heptano, hexano, ciclohexano u octano, o combinaciones de los mismos.

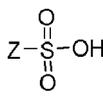
45 En otro aspecto, el disolvente de suspensión o la mezcla de disolventes de suspensión según cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es 1-propanol, 1-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, *tert*-butil metil éter, dietil éter, diclorometano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de isopropilo, heptano, hexano, ciclohexano u octano, o combinaciones de los mismos.

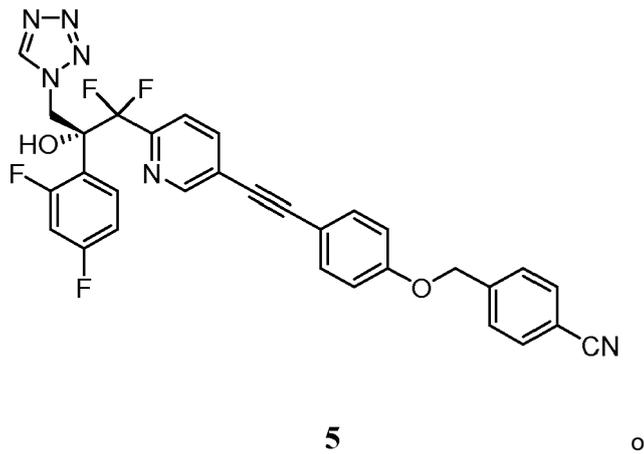
50 En otro aspecto, el disolvente o la mezcla de disolventes adecuado según cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es a) acetonitrilo o b) una mezcla de acetonitrilo e isopropanol. Alternativamente, otro aspecto es cuando la mezcla de acetonitrilo e isopropanol comprende el 80-90% de acetonitrilo y el 10-20% de isopropanol.

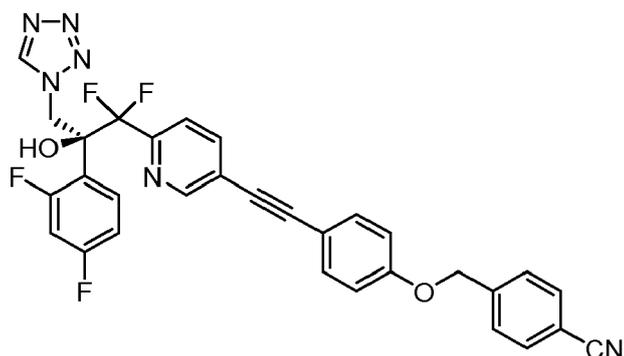
55 En otro aspecto, el disolvente de suspensión o la mezcla de disolventes de suspensión según cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es a) acetonitrilo o b) una mezcla de acetonitrilo e isopropanol. Alternativamente, otro aspecto es cuando la mezcla de acetonitrilo e isopropanol comprende el 80-90% de acetonitrilo y el 10-20% de isopropanol.

En otro aspecto de la invención, cualquier de las realizaciones presentadas en el presente documento comprende además un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 14 ó 14*, o una mezcla de los mismos, que comprende:



- 5 (i) combinar el compuesto 5 o 5*, o una mezcla de los mismos, un ácido sulfónico  y un disolvente de cristalización o una mezcla de disolventes de cristalización;





5*

(ii) diluir la mezcla de la etapa (i) con un codisolvente de cristalización o una mezcla de codisolventes de cristalización; y

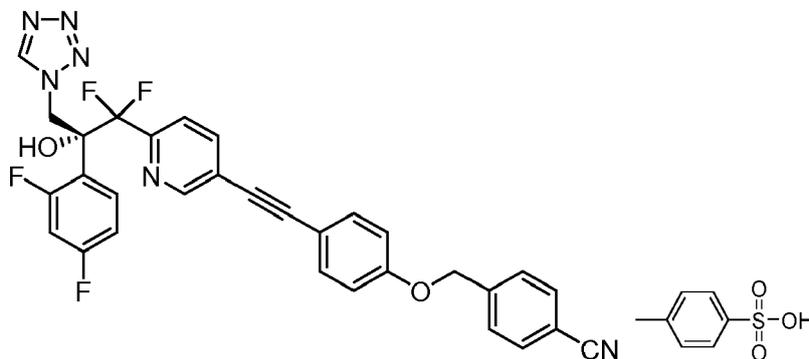
5

(iii) aislar un compuesto de fórmula 14 ó 14*, o una mezcla de los mismos;

en la que cada Z es independientemente arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido.

10 En otro aspecto, Z según cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es fenilo, *p*-tolilo, metilo o etilo. En determinadas realizaciones, Z es *p*-tolilo.

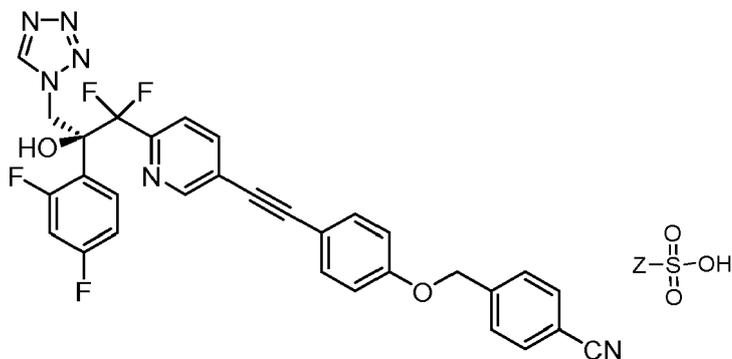
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula 14 ó 14* es



15

14

o



14*

; o mezclas de los mismos.

20 En otro aspecto, el disolvente de cristalización o la mezcla de disolventes de cristalización según cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es acetato de etilo, acetato de isopropilo, etanol, metanol o acetonitrilo, o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, el codisolvente de cristalización o la mezcla de codisolventes de cristalización según cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es pentano, metil *t*-butil éter, hexano, heptano o tolueno, o combinaciones de los mismos.

5 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento puede comprender repetir la(s) etapa(s) de enriquecimiento enantiomérico hasta que se logre el nivel de enriquecimiento enantiomérico deseado.

En otros aspectos, la divulgación proporciona un compuesto según cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en la que el compuesto inhibe (o se identifica que inhibe) lanosterol desmetilasa (CYP51).

10 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las fórmulas en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 En otros aspectos, la divulgación proporciona un método de modulación de la actividad de metaloenzimas en un sujeto, que comprende poner en contacto al sujeto con un compuesto según cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en una cantidad y en unas condiciones suficientes para modular la actividad de metaloenzimas.

20 En un aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o un trastorno relacionado con metaloenzimas, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las fórmulas en el presente documento.

25 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o un trastorno relacionado con metaloenzimas, en el que se ha identificado que el sujeto necesita el tratamiento para una enfermedad o un trastorno relacionado con metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las fórmulas en el presente documento, de modo que a dicho sujeto se le trate por dicho trastorno.

30 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o un trastorno relacionado con metaloenzimas, en el que se ha identificado que el sujeto necesita el tratamiento para una enfermedad o un trastorno relacionado con metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las fórmulas en el presente documento, de modo que se module (por ejemplo, se regule por disminución, se inhiba) la actividad de metaloenzimas en dicho sujeto. En otro aspecto, los compuestos descritos en el presente documento seleccionan como diana de manera preferente a las células cancerosas con respecto a las células no transformadas.

35 Descripción detallada

Definiciones

40 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con su pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su pareja de imagen especular.

45 El término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de asimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina "mezcla racémica" o "racemato".

50 El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

55 El término "sujeto" se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un humano.

60 Los términos "un", "una" y "el/la" se refieren a "uno o más" cuando se usan en esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de muestras, a menos que el contexto diga claramente lo contrario (por ejemplo, una pluralidad de muestras), y así sucesivamente.

A lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprender", "comprende" y "que comprende" se usan en un sentido no exclusivo, excepto cuando el contexto requiera lo contrario.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor, quiere decir que abarca variaciones de, en algunas realizaciones \pm el 20%, en algunas realizaciones \pm el 10%, en algunas realizaciones \pm el 5%, en algunas realizaciones \pm el 1%, en algunas realizaciones \pm el 0,5% y en algunas realizaciones

± el 0,1%, de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los métodos divulgados o emplear las composiciones divulgadas.

El uso de la palabra "inhibidor" en el presente documento quiere decir una molécula que muestra actividad para la inhibición de una metaloenzima. Por "inhibir" en el presente documento quiere decirse disminuir la actividad de la metaloenzima, en comparación con la actividad de la metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibir" significa una disminución de la actividad de la metaloenzima de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90% o al menos aproximadamente el 95%. En otras realizaciones, inhibir significa una disminución de la actividad de la metaloenzima de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 75% o de aproximadamente el 75% al 100%. En algunas realizaciones, inhibir significa una disminución de la actividad de la metaloenzima de aproximadamente el 95% al 100%, por ejemplo, una disminución de la actividad del 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% o el 100%. Tales disminuciones pueden medirse usando una variedad de técnicas que serían reconocibles por un experto en la técnica. Los ensayos particulares para medir la actividad individual se describen a continuación.

Además, los compuestos de la invención incluyen olefinas que tienen cualquier geometría: "Z" se refiere a lo que se conoce como configuración "cis" (mismo lado) mientras que "E" se refiere a lo que se conoce como configuración "trans" (lado opuesto). Con respecto a la nomenclatura de un centro quiral, los términos de configuraciones "d" y "l" son tal como se definen por las recomendaciones de la IUPAC. En cuanto al uso de los términos diastereómero, racemato, epímero y enantiómero, estos se usarán en su contexto normal para describir la estereoquímica de las preparaciones.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena de alquilo C1-C6. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo y n-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Los carbonos sp^2 o sp de un grupo alqueno y un grupo alquino, respectivamente, pueden ser opcionalmente el punto de unión de los grupos alqueno o alquino.

El término "alcoxilo" se refiere a un radical -O-alquilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno", "hal" o "halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

El término "haloalcoxilo" se refiere a un radical -O-alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo. Los ejemplos de grupos haloalcoxilo incluyen trifluorometoxilo y 2,2,2-trifluoroetoxilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 7 a 14 miembros que tiene al menos un anillo saturado o que tiene al menos un anillo no aromático, en el que el anillo no aromático puede tener cierto grado de insaturación. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de cada anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos representativos de grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de cada anillo de un grupo arilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros o tricíclico de 11 a 14 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos de anillo si es monocíclico, de 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o de 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S y siendo carbono el resto de átomos de anillo (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique lo contrario). Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una

realización, 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, isoquinolinilo, indazolilo y similares.

5 El término "heteroarilo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 1 a 4 nitrógenos como heteroátomos de anillo si es monocíclico, de 1 a 6 nitrógenos como heteroátomos de anillo si es bicíclico o de 1 a 9 nitrógenos como heteroátomos de anillo si es tricíclico.

10 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros o tricíclico de 10 a 14 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, de 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o de 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N, S, B, P o Si, en el que el sistema de anillo no aromático está completamente saturado. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de cada anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiirenilo y similares.

20 El término "alquilamino" se refiere a un sustituyente amino que está adicionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo. El término "aminoalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está adicionalmente sustituido con uno o más grupos amino. El término "hidroxialquilo" o "hidroxilalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está adicionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo. La porción de alquilo o arilo de alquilamino, aminoalquilo, mercaptoalquilo, hidroxialquilo, mercaptoalcoxilo, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilcarbonilo y alquilcarbonilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes.

25 En la técnica se conocen ácidos y bases útiles en los métodos en el presente documento. Los catalizadores ácidos son cualquier compuesto químico ácido, que puede ser inorgánico (por ejemplo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico y nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánico (por ejemplo, ácido canforsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio) en la naturaleza. Los ácidos son útiles en cantidades o bien catalíticas o bien estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier compuesto químico básico, que puede ser inorgánico (por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio) u orgánico (por ejemplo, trietilamina, piridina) en la naturaleza. Las bases son útiles en cantidades o bien catalíticas o bien estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

35 Los agentes alquilantes son cualquier reactivo que sea capaz de llevar a cabo la alquilación del grupo funcional en cuestión (por ejemplo, el átomo de oxígeno de un alcohol, el átomo de nitrógeno de un grupo amino). Los agentes alquilantes se conocen en la técnica, incluyendo en la bibliografía citada en el presente documento, e incluyen haluros de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro o cloruro de bencilo), sulfatos de alquilo (por ejemplo, sulfato de metilo) u otras combinaciones de grupos salientes de grupos alquilo conocidos en la técnica. Los grupos salientes son cualquier especie estable que pueda desprenderse de una molécula durante una reacción (por ejemplo, reacción de eliminación, reacción de sustitución) y se conocen en la técnica, incluyendo en la bibliografía citada en el presente documento, e incluyen haluros (por ejemplo, I-, Cl-, Br-, F-), hidroxilo, alcoxilo (por ejemplo, -OMe, -O-t-Bu), aniones aciloxilo (por ejemplo, -OAc, -OC(O)CF₃), sulfonatos (por ejemplo, mesilo, tosilo), acetamidas (por ejemplo, -NHC(O)Me), carbamatos (por ejemplo, N(Me)C(O)O-t-Bu), fosfonatos (por ejemplo, -OP(O)(OEt)₂), agua o alcoholes (condiciones próticas), y similares.

45 En determinadas realizaciones, los sustituyentes en cualquier grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) pueden estar en cualquier átomo de ese grupo, en los que cualquier grupo que pueda estar sustituido (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), reemplazando cada uno a un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxilo, heteroariloxycarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, arilalquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxilo, N-hidroxiamidinilo o N'-aril, N"-hidroxiamidinilo.

60 Los compuestos de la invención pueden elaborarse mediante medios conocidos en la técnica de síntesis orgánica. En la técnica se conocen métodos para optimizar las condiciones de reacción, si es necesario minimizar los subproductos de competición. La optimización y el aumento de escala de la reacción pueden utilizar ventajosamente equipos de síntesis en paralelo de alta velocidad y microrreactores controlados por ordenador (por ejemplo, Design And Optimization in Organic Synthesis, 2ª Edición, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406; y la bibliografía en esos documentos). El experto habitual puede determinar

5 esquemas y protocolos de reacción adicionales mediante el uso de un software de bases de datos de búsqueda de estructuras disponible comercialmente, por ejemplo, SciFinder® (división CAS de la American Chemical Society) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o mediante la búsqueda apropiada de palabras clave usando un motor de búsqueda de Internet tal como Google® o bases de datos de palabras clave tales como la base de datos de texto de la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. La invención incluye los compuestos intermedios usados en la elaboración de los compuestos de las fórmulas en el presente documento, así como los métodos de elaboración de tales compuestos y productos intermedios, incluyendo sin limitación aquellos que se describen específicamente en los ejemplos en el presente documento.

10 Los compuestos en el presente documento también pueden contener uniones (por ejemplo, enlaces carbono-carbono), en los que la rotación del enlace está restringida alrededor de esa unión particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo o un doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, aunque sólo puede representarse una única forma tautomérica. 15 Todas las formas isoméricas de tales compuestos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas y polimorfos de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención. También se incluyen extractos y fracciones que comprenden los compuestos de la invención. Se pretende que el término isómeros incluya diastereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, 20 isómeros estructurales, isómeros rotacionales, tautómeros y similares. Para los compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, por ejemplo, compuestos quirales, los métodos de la invención pueden llevarse a cabo con un compuesto enantioméricamente enriquecido, un racemato o una mezcla de diastereómeros.

25 Los compuestos enantioméricamente enriquecidos preferidos tienen un exceso enantiomérico del 50% o más, más preferiblemente el compuesto tiene un exceso enantiomérico del 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95%, el 98% o el 99% o más. En realizaciones preferidas, se administra sólo un enantiómero o diastereómero de un compuesto quiral de la invención a las células o a un sujeto.

30 Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las fórmulas en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 En otra realización, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente terapéutico adicional. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un agente anticancerígeno, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterápico, un agente antiangiogénico, agente citotóxico, un agente antiproliferativo, agente de enfermedad metabólica, agente de enfermedad oftálmica, agente de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente de enfermedad urinaria o agente de enfermedad gastrointestinal. 40

En un aspecto, la divulgación proporciona un kit que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en forma de dosificación unitaria, junto con instrucciones para la administración del compuesto a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o un trastorno mediado por metaloenzimas, incluyendo cáncer, tumor sólido, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, 45 enfermedad infecciosa. En otras realizaciones, la enfermedad, el trastorno o los síntomas del mismo es enfermedad metabólica, enfermedad oftálmica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urinaria o enfermedad gastrointestinal.

50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" o "portador farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen 55 sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, 60 así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, *p*-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Determinados compuestos específicos contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de 65

adición o bien de base o bien de ácido. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para la presente invención.

5 Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

10 Además de formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. De manera adicional, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

15 Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que se encuentren dentro del alcance de la presente divulgación. Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que se encuentren dentro del alcance de la presente invención.

20 La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra al sujeto usando una formulación farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona la administración sostenida del compuesto a un sujeto durante al menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas después de que se administre la formulación farmacéuticamente aceptable al sujeto.

25 Los niveles de dosificación y el transcurso temporal reales de la administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin ser tóxico (o inaceptablemente tóxico) para el paciente.

30 En uso, se administra al menos un compuesto según la presente divulgación en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesita en un portador farmacéutico mediante inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracerebroventricular, o mediante administración oral o aplicación tópica. Según la presente divulgación, un compuesto de la invención puede administrarse solo o junto con un segundo agente terapéutico diferente. Por "junto con" quiere decirse juntos, sustancialmente de manera simultánea o secuencialmente. En una realización, un compuesto de la invención se administra de manera aguda. Por tanto, el compuesto de la divulgación puede administrarse durante un corto transcurso del tratamiento, tal como durante de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana. En otra realización, el compuesto de la invención puede administrarse a lo largo de un periodo de tiempo más largo para mejorar los trastornos crónicos, tal como, por ejemplo, durante de aproximadamente una semana a varios meses, dependiendo del estado que va a tratarse.

35 Por "cantidad farmacéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, quiere decirse una cantidad de un compuesto de la divulgación suficientemente alta para modificar de manera significativamente positiva el estado que va a tratarse, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (a una razón de beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance de un buen juicio médico. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación variarán con el objetivo particular que va a lograrse, la edad y el estado físico del paciente que está tratándose, la gravedad de la enfermedad subyacente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente y el compuesto específico empleado. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación administrada a un niño o a un recién nacido se reducirá de manera proporcional según un buen juicio médico. Por tanto, la cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación será la cantidad mínima que proporcionará el efecto deseado.

40 Una ventaja práctica decidida de la presente divulgación es que el compuesto puede administrarse de manera conveniente, tal como mediante las vías de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o intracerebroventricular, o mediante aplicación tópica, tal como en cremas o geles. Dependiendo de la vía de administración, puede ser necesario que los principios activos que comprenden un compuesto de la divulgación se recubran con un material para proteger el compuesto de la acción de las enzimas, los ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Con el fin de administrar un compuesto de la divulgación mediante una administración distinta de la parenteral, el compuesto puede recubrirse con, o administrarse con, un material para evitar la inactivación.

65

El compuesto puede administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. También pueden prepararse dispersiones, por ejemplo, en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos, y en aceites.

5 Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetatos de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; ácidos esteáricos; estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar; ácidos algínicos; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y disolución de tampón fosfato; leche desnatada en polvo; así como otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas, tales como, por ejemplo, vitamina C, estrógeno y equinácea. También pueden estar presentes agentes humectantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio, así como agentes colorantes, agentes aromatizantes, lubricantes, excipientes, agentes de formación de comprimidos, estabilizantes, antioxidantes y conservantes. También pueden usarse agentes solubilizantes, incluyendo, por ejemplo, Cremophor y beta-ciclodextrinas, en las composiciones farmacéuticas en el presente documento.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos del contenido divulgado actualmente (o profármacos de los mismos) pueden fabricarse por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables que faciliten el procesamiento de los compuestos activos para dar preparaciones que puedan usarse farmacéuticamente.

25 Las composiciones farmacéuticas del contenido divulgado actualmente pueden tomar una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, vaginal y similares, o una forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación.

30 Para la administración tópica, el/los compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) puede(n) formularse como disoluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones y similares.

35 Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración mediante inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

40 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles del/de los compuesto(s) activo(s) en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis) y pueden contener conservantes añadidos.

45 Alternativamente, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, agua estéril libre de pirógenos, tampón, disolución de dextrosa y similares, antes de su uso. Para este fin, el/los compuesto(s) activo(s) puede(n) secarse mediante cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización, y reconstituirse antes de su uso.

Para administración transmucosa, se usan penetrantes apropiados de la barrera que va a permearse en la formulación. Tales penetrantes se conocen en la técnica.

50 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares o recubrimientos entéricos.

60 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, elixires, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasa comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílicos o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales de tampón, conservantes, aromatizantes, colorantes y agentes edulcorantes, según sea apropiado.

65

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo o profármaco, tal como se conoce bien.

- 5 Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.

10 Para las vías de administración rectal y vaginal, el/los compuesto(s) activo(s) puede(n) formularse como disoluciones (para enemas de retención), supositorios o pomadas que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

15 Para administración nasal o administración mediante inhalación o insuflación, el/los compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) puede(n) administrarse de manera conveniente en forma de una pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Pueden formularse cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos que se componen de gelatina) que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

20 Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa adecuada para administración nasal usando dispositivos de pulverización nasal disponibles comercialmente incluye los siguientes componente: compuesto activo o profármaco (0,5-20 mg/ml); cloruro de benzalconio (0,1-0,2 mg/ml); polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 mg/ml); carboximetilcelulosa de sodio o celulosa microcristalina (1-15 mg/ml); feniletanol (1-4 mg/ml); y dextrosa (20-50 mg/ml). El pH de la suspensión final puede ajustarse a una intervalo de desde aproximadamente pH 5 hasta pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5,5.

30 Para administración prolongada, el/los compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) puede(n) formularse como una preparación de depósito para administración mediante implantación o inyección intramuscular. El principio activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Alternativamente, pueden usarse sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el/los compuesto(s) activo(s) para absorción percutánea. Para este fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmico del/de los compuesto(s) activo(s). Los parches transdérmicos adecuados se describen en, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.407.713; la patente estadounidense n.º 5.352.456; la patente estadounidense n.º 5.332.213; la patente estadounidense n.º 5.336.168; la patente estadounidense n.º 5.290.561; la patente estadounidense n.º 5.254.346; la patente estadounidense n.º 5.164.189; la patente estadounidense n.º 5.163.899; la patente estadounidense n.º 5.088.977; la patente estadounidense n.º 5.087.240; la patente estadounidense n.º 5.008.110; y la patente estadounidense n.º 4.921.475, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad.

45 Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica. Liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar el/los compuesto(s) activo(s) o profármaco(s). También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO).

50 Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un envase o un dispositivo dispensador que pueden contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el/los compuesto(s) activo(s). El envase puede, por ejemplo, comprender una lámina de metal o plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o el dispositivo dispensador puede acompañarse por instrucciones para la administración.

55 El/los compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) del contenido divulgado actualmente, o las composiciones de los mismos, se usarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el resultado pretendido, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que está tratándose. El/los compuesto(s) puede(n) administrarse de manera terapéutica para lograr un beneficio terapéutico o de manera profiláctica para lograr un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico quiere decirse la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está tratándose y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente, de modo que el paciente notifica una mejora en la sensación o el estado, a pesar de que el paciente todavía puede verse afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona un beneficio terapéutico, no sólo cuando se erradica o mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente notifica una disminución de la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia tras la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, beneficio terapéutico en el contexto de asma incluye una mejora en la respiración tras la aparición de un ataque de asma, o una reducción de la frecuencia o gravedad de episodios de asma. El beneficio terapéutico también incluye detener o reducir la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejora.

Para administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una de las enfermedades descritas previamente. Un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad puede ser un paciente que tiene características que sitúan al paciente en un grupo designado de pacientes en riesgo, tal como define un grupo o profesional médico apropiado. Un paciente en riesgo también puede ser un paciente que se encuentra de manera común o rutinaria en un entorno en el que puede producirse el desarrollo de la enfermedad subyacente que puede tratarse mediante la administración de un inhibidor de metaloenzimas según la divulgación. Dicho de otro modo, el paciente en riesgo es uno que se expone de manera común o rutinaria a la enfermedad o afección que provoca los estados o que puede exponerse de manera aguda durante un tiempo limitado. Alternativamente, puede aplicarse la administración profiláctica para evitar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente.

La cantidad de compuesto administrado dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación particular que está tratándose, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que está tratándose, y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular, y similares. La determinación de una dosificación eficaz se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Las dosificaciones eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, una dosificación inicial para su uso en animales puede formularse para lograr una concentración de compuesto activo en suero o sangre circulante que sea igual o superior a la CI_{50} del compuesto particular tal como se mide en un ensayo *in vitro*, tal como los ensayos *in vitro* de CIM fúngica o CFM y otros ensayos *in vitro* descritos en la sección de ejemplos. El cálculo de las dosificaciones para lograr tales concentraciones en suero o sangre circulante teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Como guía, véase Fingl y Woodbury, "General Principles," En: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, capítulo 1, págs. 1-46, edición más reciente, Pagamonon Press y la bibliografía citado en ese documento, que se incorporan en el presente documento mediante referencia.

Las dosificaciones iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo*, tal como modelos animales. Se conocen bien en la técnica modelos animales útiles para someter a prueba la eficacia de compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente.

Las cantidades de dosificación estarán normalmente en el intervalo de desde aproximadamente 0,0001 ó 0,001 ó 0,01 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo de, entre otros factores, la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores comentados anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse de manera individual para proporcionar concentraciones del/de los compuesto(s) en plasma que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. En los casos de administración local o captación selectiva, tal como administración tópica local, la concentración local eficaz de compuesto(s) activo(s) no puede relacionarse con la concentración en plasma. Los expertos en la técnica serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin experimentación indebida.

El/los compuesto(s) puede(n) administrarse una vez al día, unas pocas o varias veces al día o incluso múltiples veces al día, dependiendo de, entre otros factores, la indicación que está tratándose y el juicio del médico prescriptor.

Preferiblemente, el/los compuesto(s) proporcionará(n) el beneficio terapéutico o profiláctico sin provocar ninguna toxicidad sustancial. La toxicidad del/de los compuesto(s) puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales. La razón de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefiere(n) el/los compuestos(s) que muestre(n) altos índices terapéuticos.

La recitación de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye las definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de los grupos enumerados. La recitación de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o partes de las mismas. La recitación de una realización en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o partes de las mismas.

Otro objeto de la presente divulgación es el uso de un compuesto, tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, según cualquiera de las fórmulas en el presente documento), en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente divulgación es el uso de un compuesto, tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, según cualquiera de las fórmulas en el presente documento), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente divulgación es el uso de un compuesto, tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, según cualquiera de las fórmulas en el presente documento), en la fabricación de una composición agrícola para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno mediado por metaloenzimas en entornos agrícolas o agrarios.

Aplicaciones agrícolas

5 Los compuestos y las composiciones en el presente documento pueden usarse en métodos de modulación de la actividad de metaloenzimas en un microorganismo en una planta, que comprenden poner en contacto un compuesto (o una composición) en el presente documento con la planta (por ejemplo, semilla, plántula, pasto, maleza, grano). Los compuestos y las composiciones en el presente documento pueden usarse para tratar una planta, un terreno u otra área agrícola (por ejemplo, como herbicidas, pesticidas, reguladores del crecimiento, etc.) administrando el compuesto o la composición (por ejemplo, poniendo en contacto, aplicando, pulverizando, atomizando, espolvoreando, etc.) a la planta, el terreno u otra área agrícola en cuestión. La administración puede ser o bien antes o bien después de la aparición. La administración puede ser o bien como tratamiento o bien como régimen preventivo.

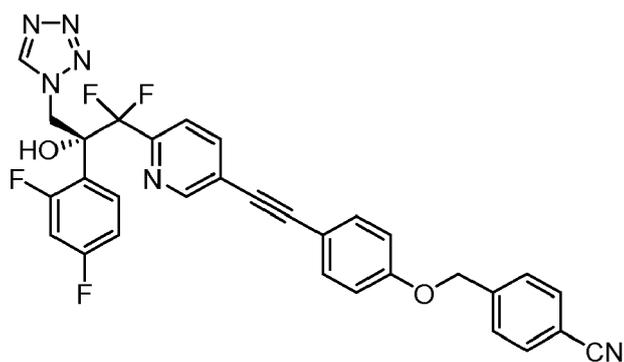
Ejemplos

15 La presente invención se demostrará ahora usando ejemplos específicos que no deben interpretarse como limitativos.

Procedimientos experimentales generales

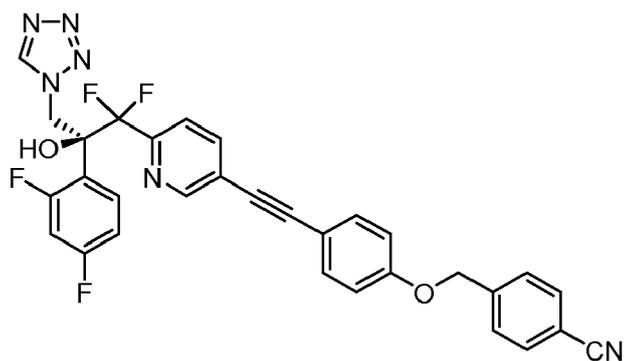
20 Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas en el presente documento son acordes con aquellas de las posiciones correspondientes en las fórmulas descritas en el presente documento.

Síntesis de 5 ó 5*



5

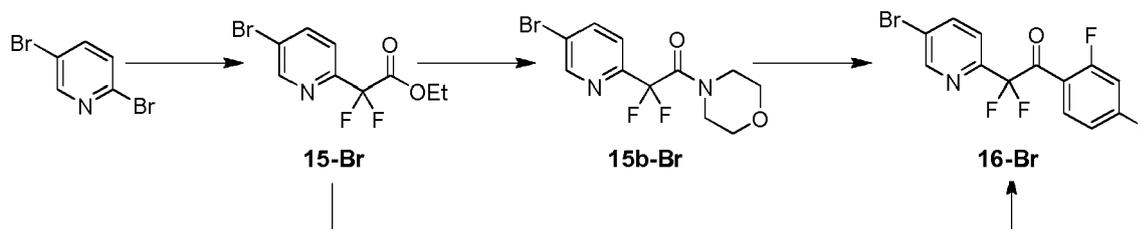
25



5*

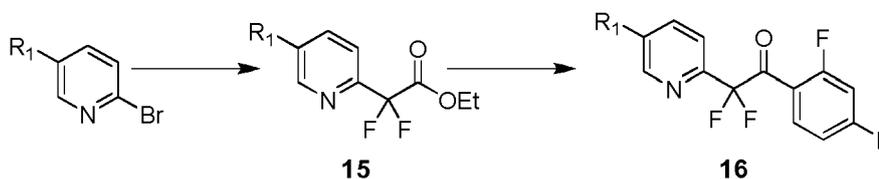
30 Se divulga un procedimiento para preparar compuesto 5 ó 5* enantiopuro. Las síntesis de 5 ó 5* pueden lograrse usando los ejemplos de síntesis que se muestran a continuación (esquemas 1-4). La preparación de la cetona 16-Br precursora se realiza a partir de la reacción de 2,5-dibromopiridina con 2-bromo-difluoroacetato de etilo para producir el éster 15-Br. Este éster puede hacerse reaccionar con morfolina para producir morfolinamida 15b-Br, seguido por arilación para proporcionar cetona 16-Br. Alternativamente, puede obtenerse cetona 16-Br directamente a partir de éster 15-Br, tal como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1. Síntesis de cetona 16-Br



5 La cetona 16 puede prepararse de manera análoga a la descrita en el esquema 1 partiendo de las 2-bromo-piridinas sustituidas correspondientes, que pueden prepararse según las transformaciones de síntesis conocidas en la técnica y contenidas en la bibliografía citada en el presente documento (esquema 2).

Esquema 2. Síntesis de cetona 16

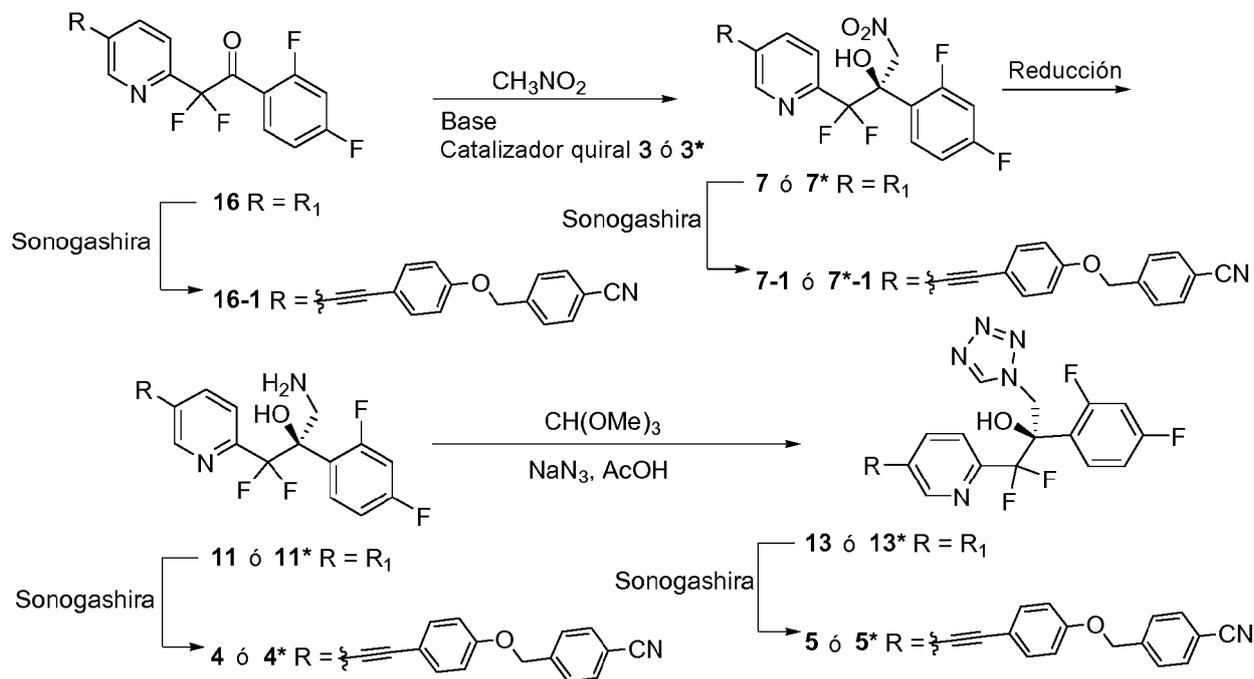


10 R_1 = halo, $-O(C=O)$ -alquilo, $-O(C=O)$ -alquilo sustituido, $-O(C=O)$ -arilo, $-O(C=O)$ -arilo sustituido, $-O(C=O)$ -O-alquilo, $-O(C=O)$ -O-alquilo sustituido, $-O(C=O)$ -O-arilo, $-O(C=O)$ -O-arilo sustituido, $-O(SO_2)$ -alquilo, $-O(SO_2)$ -alquilo sustituido, $-O(SO_2)$ -arilo o $-O(SO_2)$ -arilo sustituido.

15 La cetona 16 puede usarse para preparar 13 (o 13*, el enantiómero de 13 o mezclas de los mismos) o 5 (o 5*, el enantiómero de 5 o mezclas de los mismos) mediante el siguiente procedimiento de tres etapas (esquema 3). En presencia de un catalizador/reactivo quiral (por ejemplo, los compuestos de fórmula 3 ó 3*), se añade nitrometano sometido a tratamiento con base a 16 ó 16-1 para producir 7 (o 7*, el enantiómero de 7 o mezclas de los mismos) o 7-1 (o 7*-1, el enantiómero de 7-1 o mezclas de los mismos), respectivamente. La reducción de 7 (o 7*, el enantiómero de 7 o mezclas de los mismos) o 7-1 (o 7*-1, el enantiómero de 7-1 o mezclas de los mismos) (por ejemplo, hidrogenación) produce 11 (o 11*, el enantiómero de 11 o mezclas de los mismos) o 4 (o 4*, el enantiómero de 4 o mezclas de los mismos). La anulación de 11 (o 11*, el enantiómero de 11 o mezclas de los mismos) o 4 (o 4*, el enantiómero de 4 o mezclas de los mismos) mediante tratamiento con azida de sodio/ortoformiato de trimetilo produce tetrazoles 13 (o 13*, el enantiómero de 13 o mezclas de los mismos) o 5 (o 5*, el enantiómero de 5 o mezclas de los mismos). El acoplamiento de Sonogashira de 13 ó 13* (por ejemplo, 13 ó 13*, en los que $R = Br$; también denominados 13-Br o 13*-Br) con 4-((4-etilfenoxi)metil)benzonitrilo produce 5 (o 5*, el enantiómero de 5 o mezclas de los mismos).

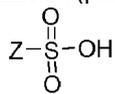
25

Esquema 3. Reacción de Henry asimétrica



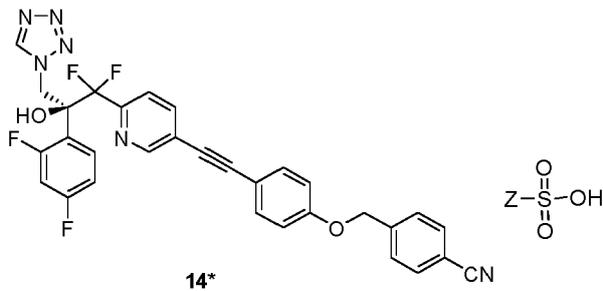
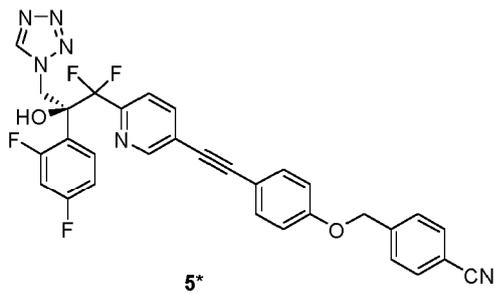
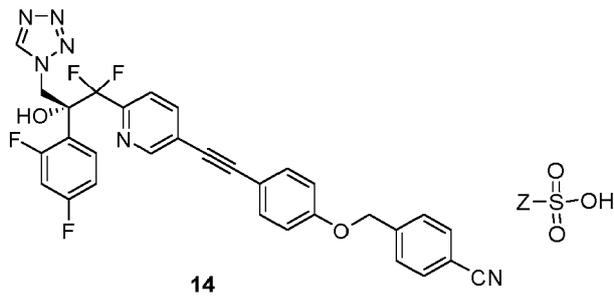
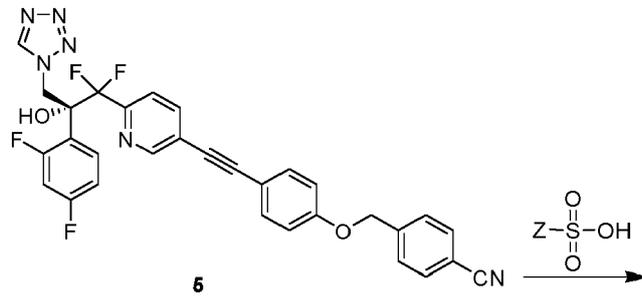
R₁ = halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo o -O(SO₂)-arilo sustituido.

El compuesto 5 (o 5*, el enantiómero de 5 o mezclas de los mismos) preparado mediante cualquiera de los métodos presentados en el presente documento puede convertirse en una sal de ácido sulfónico de fórmula 14 (o 14*, el enantiómero de 14 o mezclas de los mismos), tal como se muestra en el esquema 4. Esto puede lograrse a) combinando el compuesto 5 (o 5*, el enantiómero de 5 o mezclas de los mismos), un disolvente de cristalización o una mezcla de disolventes de cristalización (por ejemplo, EtOAc, *i*PrOAc, EtOH, MeOH o acetonitrilo, o combinaciones



de los mismos) y un ácido sulfónico (por ejemplo, Z = Ph, *p*-tolilo, Me o Et), b) diluyendo la mezcla con un codisolvente de cristalización apropiado o una mezcla de codisolventes de cristalización (por ejemplo, pentano, metil *t*-butil éter, hexano, heptano o tolueno, o combinaciones de los mismos) y c) filtrando la mezcla para obtener una sal de ácido sulfónico de fórmula 14 (o 14*, el enantiómero de 14 o mezclas de los mismos).

Esquema 4. Síntesis de una sal de ácido sulfónico del compuesto 5 ó 5*



Abreviaturas:

5

| % de A | área en porcentaje |
|-------------------|--|
| AcOH | ácido acético |
| ACN | acetonitrilo |
| Cant. | cantidad |
| API | principio activo farmacéutico |
| Ac. | acuoso |
| Besilato, Bs | ácido bencenosulfónico |
| DEA | dietilamina |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| Eq, equiv | equivalente |
| Et ₃ N | trietilamina |
| EtOH | etanol |
| FID | detector de ionización de llama |
| CG | cromatografía de gases |
| HPLC | cromatografía de líquidos de alta resolución |

| | |
|--|--|
| ID | identificación |
| IPA | isopropanol |
| iPrMgCl | cloruro de isopropilmagnesio |
| K-OtBu | <i>tert</i> -butóxido de potasio |
| L-DTTA | ácido di- <i>O-p</i> -toluoil-L-tartárico |
| M | mol/litro |
| MeOH | metanol |
| Min | minutos |
| Mol | moles |
| MTBE | <i>tert</i> -butil metil éter |
| PM | peso molecular |
| NA | no aplicable |
| Na ₂ EDTA·2H ₂ O | sal de sodio del ácido etilendiaminotetraacético dihidratada |
| ND | no detectado |
| RMN | espectroscopía de resonancia magnética nuclear |
| ppm | partes por millón |
| THF | tetrahidrofurano |
| CCF | cromatografía en capa fina |
| TMS | trimetilsililo |
| TMSI | yoduro de trimetilsulfoxonio |
| Tosilato, Ts | <i>p</i> -toluenosulfonato |
| p | peso |
| XRD | difracción de rayos X de polvo |

Se emplearon las siguientes técnicas analíticas:

RMN:

5 Los espectros de RMN se adquirieron en un instrumento Bruker Avance III FT-NMR que funciona a 400 MHz para ¹H-RMN. Los espectros se referenciaron con respecto a TMS a 0,00 ppm.

Análisis de CG en procedimiento:

10 Columna: DB-624, 30 m x 0,25 mm, 1,4 μm

Gas portador: hidrógeno

15 Velocidad de flujo: 20 psi

Presión de entrada: 20 psi

20 Razón de fraccionamiento: 50:1

Temperatura de inyección: 250°C

Volumen de inyección: 1 μl

25 Programa del horno: 60°C (mantener 3 min), de 40°C/min a 240°C, mantener 23 min a 240°C.

Detector: FID, 280°C

Análisis de HPLC en procedimiento:

30 Columna: XBridge BEH C18, 2,1 x 50 mm, 2,5 μm

Fase móvil: A = TFA al 0,1%/H₂O, B = TFA al 0,1%/ACN

35 Flujo del inyector automático: ACN/H₂O 1:1

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

Temperatura: 50°C

40 Detector: UV 218 nm

Parámetros de la bomba:

| Etapa | Tiempo de segmento | A | B | Curva |
|-------|--------------------|------|------|-------|
| 0 | 0,5 | 90,0 | 10,0 | 0 |
| 1 | 0,5 | 90,0 | 10,0 | 0 |
| 2 | 6,0 | 10,0 | 90,0 | 1 |
| 3 | 1,1 | 10,0 | 90,0 | 0 |
| 4 | 4,0 | 90,0 | 10,0 | 0 |

5 Método de HPLC usado en la evaluación de la pureza por HPLC de 5 y 5* y 14 y 14*:

Columna: Waters Sunfire C18, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm

10 Fase móvil: A = H₃PO₄ al 0,05% en agua, B = H₃PO₄ al 0,05% en ACN; C = NA; D = H₃PO₄ al 0,05% en metanol

Diluyente: ACN

Flujo del inyector automático: ACN/H₂O 1:1

15 Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Temperatura: 30°C

20 Detector: UV 225 nm (referencia = 380 nm)

Parámetros de la bomba:

| Etapa | Tiempo de segmento | A | B | D | Curva |
|-------|--------------------|------|------|------|-------|
| 0 | 0,5 | 80,0 | 10,0 | 10,0 | 0 |
| 1 | 3,0 | 80,0 | 10,0 | 10,0 | 0 |
| 2 | 20,0 | 0,0 | 80,0 | 20,0 | 1 |
| 3 | 5,0 | 0,0 | 80,0 | 20,0 | 0 |
| 4 | 7,0 | 80,0 | 10,0 | 10,0 | 0 |

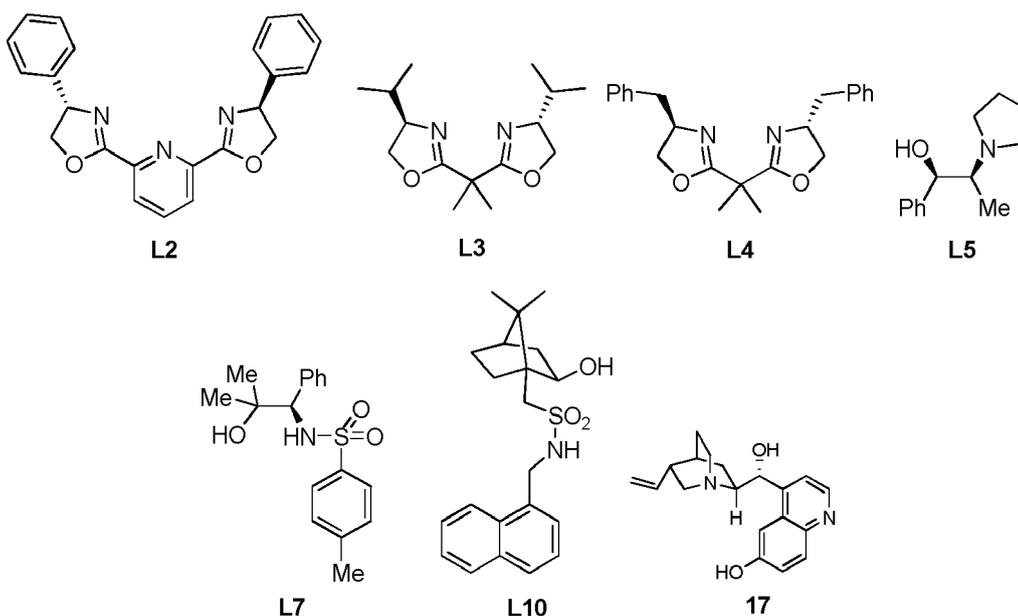
25 Desarrollo del procedimiento - selección del catalizador

La tabla 1 recoge las condiciones experimentales, el % de conversión y la razón enantiomérica de la reacción de Henry asimétrica para la conversión de 16-Br en 1-Br y 1*-Br usando diversos sistemas de catalizador quiral.

Tabla 1.

| Entrada | ligando | Cu(II) | CH ₃ NO ₂ | base | disolvente | Temp./tiempo | % de conv. | raz. enant. 1-Br:1*-Br |
|---------|--------------|-------------------------------|---------------------------------|---|------------|--------------|------------|------------------------|
| 1 | - | - | 5 eq | K ₂ CO ₃ (1,0 eq) | - | TA, 2 h | 92% | 50:50 |
| 2 | - | - | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | EtOH | TA, 45 h | - | 50:50 |
| 3 | 17 (0,05 eq) | - | 10 eq | - | THF | TA, 23,5 h | >95% | 90:10 |
| 4 | L2 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | EtOH | TA, 70 h | 11,8% | 52:48 |
| 5 | L3 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | EtOH | TA, 70 h | <1% | 50:50 |
| 6 | L4 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | EtOH | TA, 16 h | 24% | 52:48 |
| 7 | L5 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | EtOH | TA, 70 h | 11,6% | 50:50 |
| 8 | L7 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | EtOH | TA, 16 h | Sin conv. | - |
| 9 | L10 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | EtOH | TA, 16 h | Sin conv. | - |

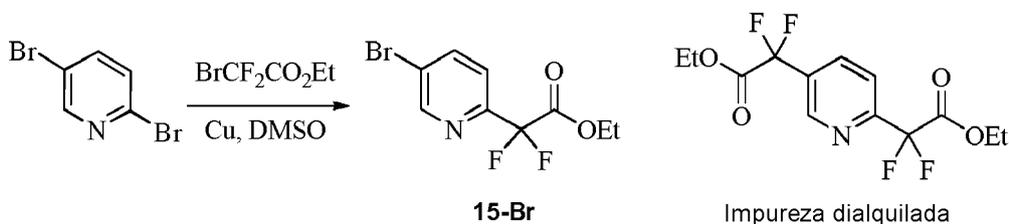
| | | | | | | | | |
|----|----------------|----------------------------------|-------|--------------------------------|-----|----------|-----------|-------|
| 10 | - | - | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | THF | TA, 18 h | 10,2% | 50:50 |
| 11 | - | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | THF | TA, 18 h | Sin conv. | 50:50 |
| 12 | L2 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | THF | TA, 24 h | 4,7% | 51:49 |
| 13 | L3 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | THF | TA, 24 h | 3,4% | 50:50 |
| 14 | L4 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | THF | TA, 24 h | 48,7% | 50:50 |
| 15 | L5 (0,1 eq) | Cu(OTf) ₂ (0,1 eq) | 10 eq | Et ₃ N (0,09 eq) | THF | TA, 24 h | 11,6% | 50:50 |



5 Las reacciones de Henry asimétricas que emplean los ligandos quirales L2, L3, L4, L5, L7 y L10 dieron como resultado una baja conversión en el producto y no tuvieron lugar de manera estereoselectiva. Sin embargo, la reacción de Henry asimétrica que usa el ligando quiral 17 proporcionó una conversión completa en el producto de manera altamente enantioselectiva (véase la entrada 3 de la tabla 1). Sin estar restringidos por ninguna teoría científica, se cree que la estructura bicíclica y la mayor basicidad de los ligandos quirales de fórmula 3 ó 3* (por ejemplo, el ligando quiral 17) pueden explicar el aumento de la conversión de la reacción y la enantioselectividad cuando se compara con los ligandos quirales L2, L3, L4, L5, L7 y L10 monocíclicos y menos básicos.

Ejemplo 1

15 *Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (15-Br)*



20 En un matraz de fondo redondo de múltiples bocas limpio, se suspendió cobre en polvo (274,7 g, 2,05 eq) en dimetilsulfóxido (3,5 l, 7 vol) a 20-35°C. Se añadió lentamente bromodifluoroacetato de etilo (449 g, 1,05 eq) a la mezcla de reacción a 20-25°C y se agitó durante 1-2 h. Se añadió 2,5-dibromopiridina (500 g, 1 eq) a la mezcla de reacción y se aumentó la temperatura hasta 35-40°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a esta temperatura durante 18-24 h y se monitorizó el progreso de la reacción mediante CG.

25 Tras completarse la reacción, se añadió acetato de etilo (7 l, 14 vol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 60-90 min a 20-35°C. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite (100 g; 0,2 veces p/p de

Celite y 1 l; 2 vol de acetato de etilo). Se lavó el reactor con acetato de etilo (6 l, 12 vol) y se filtraron los lavados a través de un lecho de Celite. Se lavó finalmente el lecho de Celite con acetato de etilo (1 l, 2 vol) y se combinaron todas las aguas madres filtradas. Se enfrió la disolución de acetato de etilo combinada hasta 8-10°C, se lavó con la disolución de tampón (5 l, 10 vol) por debajo de 15°C (Nota: la adición de disolución de tampón fue exotérmica por naturaleza. Se requirió la adición controlada de tampón para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15°C). Se lavó de nuevo la fase de acetato de etilo con la disolución de tampón (7,5 l; 3 x 5 vol) hasta que la fase acuosa permaneció incolora. Se lavó la fase orgánica con una disolución 1:1 de cloruro de sodio acuoso al 10% p/p y la disolución de tampón (2,5 l; 5 vol). Después se transfirió la fase orgánica a un reactor seco y se destiló el acetato de etilo a presión reducida para proporcionar 15-Br en bruto.

Se purificó 15-Br en bruto mediante destilación fraccionada a alto vacío y se combinaron las fracciones destiladas que tenían una pureza de 15-Br mayor del 93% (teniendo el dialquilado no más del 2% y el material de partida menos del 0,5%) para generar 15-Br.

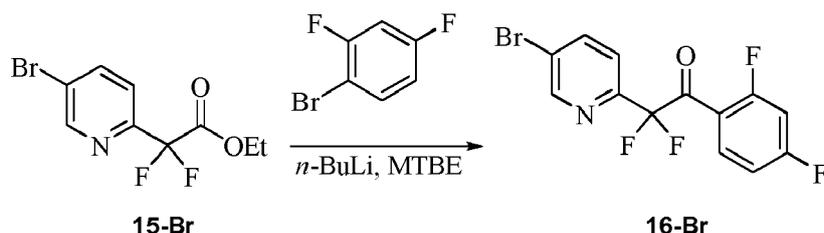
Rendimiento después de la destilación: 47,7% con una pureza >93% mediante CG (líquido de color amarillo pálido). Se obtuvo otro 10% de rendimiento mediante la redestilación de las fracciones impuras, lo que resulta en el rendimiento global de ~55-60%.

¹H-RMN: valores de δ con respecto a TMS (DMSO-d₆; 400 MHz): 8,85 (1H, d, 1,6 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 6,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,33 (2H, q, J = 6,0 Hz), 1,22 (3H, t, J = 6,0 Hz). ¹³C-RMN: 162,22 (t, -C=O), 150,40 (Ar-C-), 149,35 (t, Ar-C), 140,52 (Ar-C), 123,01 (Ar-C), 122,07 (Ar-C), 111,80 (t, -CF₂), 63,23 (-OCH₂-), 13,45 (-CH₂CH₃).

Ejemplo 2

Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroetanona (16-Br)

A. Método en una etapa



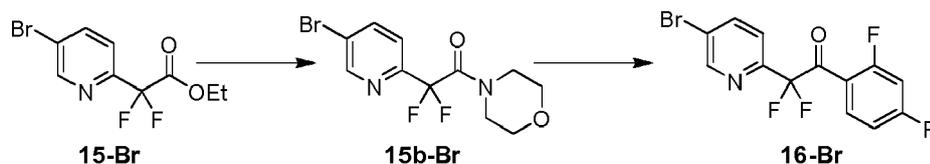
Se disolvió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (268,7 g; 1,3 eq) en *tert*-butil metil éter (MTBE, 3,78 l, 12,6 vol) a 20-35°C y se enfrió la mezcla de reacción hasta de -70 a -65°C usando un baño de acetona/hielo seco. Después se añadió *n*-butil-litio (689 ml, 1,3 eq; 2,5 M) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -65°C (Nota: fue necesaria la adición controlada del *n*-butil-litio a la mezcla de reacción para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -65°C). Después de mantener la mezcla de reacción a esta temperatura durante 30-45 min, se añadió 15-Br (300 g, 1 eq) disuelto en MTBE (900 ml, 3 vol) a la mezcla de reacción por debajo de -65°C. Se continuó agitando la mezcla de reacción a esta temperatura durante 60-90 min y se monitorizó el progreso de la reacción mediante CG.

Se extinguió la reacción mediante la adición lenta de una disolución de cloruro de amonio al 20% p/p (750 ml, 2,5 vol) por debajo de -65°C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción hasta 20-35°C y se añadió una cantidad adicional de una disolución de cloruro de amonio al 20% p/p (750 ml, 2,5 vol). Se separó la fase acuosa, se lavó la fase orgánica con una disolución de bicarbonato de sodio al 10% p/p (600 ml, 2 vol) seguido por un lavado con cloruro de sodio al 5% (600 ml, 2 vol). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio (60 g; 0,2 veces p/p), se filtró y se lavó el sulfato de sodio con MTBE (300 ml, 1 vol). Se destiló la fase orgánica junto con los lavados por debajo de 45°C a presión reducida hasta que no se recogió más disolvente en el colector. Se aumentó la temperatura de destilación hasta 55-60°C, se mantuvo a vacío durante 3-4 h y se enfrió hasta 20-35°C para generar 275 g (rendimiento del 73,6%, pureza del 72,71% mediante HPLC) de 16-Br como un líquido de color amarillo pálido.

¹H-RMN: valores de δ con respecto a TMS (DMSO-d₆; 400 MHz): 8,63 (1H, d, 1,6 Hz, Ar-H), 8,07-8,01 (2H, m, 2 x Ar-H), 7,72 (1H, d, J = 6,8 Hz, Ar-H), 7,07-6,82 (1H, m, Ar-H), 6,81-6,80 (1H, m, Ar-H).

¹³C-RMN: 185,60 (t, -C=O), 166,42 (dd, Ar-C-), 162,24 (dd, Ar-C-), 150,80 (Ar-C), 150,35 (Ar-C), 140,02 (Ar-C), 133,82 (Ar-C), 123,06 (Ar-C), 1122,33 (Ar-C), 118,44 (Ar-C), 114,07 (-CF₂-), 122,07 (Ar-C), 105,09 (Ar-C).

B. Método en dos etapas a través de 15b-Br



Se disolvió 15-Br (147,0 g) en n-heptano (1,21 l) y se transfirió a un reactor de 5 l equipado con agitador superior, termopar, condensador y embudo de adición. Se añadió morfolina (202 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C y se agitó durante la noche. La reacción se había completado mediante análisis de HPLC (0,2% de 15-Br; 94,7% de 15b-Br). Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió 1,21 l de MTBE. Se enfrió la disolución hasta ~4°C y se extinguió mediante la adición lenta de ácido cítrico al 30% (563 ml) para mantener la temperatura interna <15°C. Después de agitar durante una hora, se dejaron sedimentar las fases y se separaron (ac. pH=5). Se lavó la fase orgánica con ácido cítrico al 30% (322 ml) y NaHCO₃ al 9% (322 ml, ac. pH 7+ después de la separación). Se concentró la fase orgánica en un evaporador rotatorio para dar 454 g (algo de precipitación comenzó inmediatamente y aumentó durante la concentración). Después de agitar a temperatura ambiente, se filtró la suspensión y se lavó la torta de producto con n-heptano (200 ml). Se secó el sólido en un horno de vacío a temperatura ambiente para proporcionar 129,2 g (77%) de un polvo denso. La pureza fue del 96,5% mediante análisis de HPLC.

A un matraz de 1 l equipado con agitador superior, termopar, condensador y embudo de adición se le añadió virutas de magnesio (14,65 g), THF (580 ml) y 1-bromo-2,4-difluorobenceno (30,2 g, 0,39 equiv). Se agitó la mezcla hasta que se inició la reacción y el calentamiento propio llevó la temperatura de reacción hasta 44°C. Se controló la temperatura con un baño de enfriamiento ya que el 1-bromo-2,4-difluorobenceno (86,1 g, 1,11 equiv) restante se añadió a lo largo de aproximadamente 30 min a una temperatura interna de 35-40°C. Se agitó la reacción durante 2 horas mientras se enfriaba gradualmente hasta temperatura ambiente. Se enfrió adicionalmente la disolución de color amarillo oscuro hasta 12°C.

Durante la formación de Grignard, se cargó un matraz de 2 l con camisa equipado con agitador superior, termopar y embudo de adición con morfolinamida 15b-Br (129,0 g) y THF (645 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disolvió el sólido y después se enfrió la disolución hasta -8,7°C. Se añadió la disolución de Grignard mediante un embudo de adición a lo largo de aproximadamente 30 min a una temperatura de -5 a 0°C. Se agitó la reacción a 0°C durante 1 hora y se determinó el punto final mediante análisis de HPLC. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -5°C y se extinguió mediante la adición lenta de HCl 2 N a lo largo de 1 hora a ≤10°C. Se agitó la mezcla durante 0,5 h, después se dejaron sedimentar las fases y se separaron. Se extrajo la fase acuosa con MTBE (280 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ al 9% (263 g) y NaCl al 20% (258 ml). Se concentró la fase orgánica en el evaporador rotatorio con lavados con THF para transferir toda la disolución al matraz de destilación. Se añadieron THF (100 ml) y tolueno (3 x 100 ml) adicionales y se destiló para eliminar el agua residual del producto. Después de secar a vacío, el residuo fue 159,8 g de un sólido ceroso de color marrón oscuro (>teoría). La pureza fue de aproximadamente el 93% mediante análisis de HPLC.

Reacción de formación/acoplamiento de Grignard 2:

Se cargaron magnesio (0,022 kg, 0,903 mol), 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,027 kg, 0,14 mol) y tetrahidrofurano (THF) (1,4 l) en un reactor de 2 l dotado con una entrada/salida de nitrógeno, un embudo de goteo de 0,25 l, una sonda de temperatura y un condensador de reflujo. Después de agitar durante aprox. 40 min a 22°C, se inició la reacción y se dejó que alcanzara los 35°C. Se aplicó enfriamiento y se añadió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,153 kg, 0,79 mol) adicional a 35-40°C a lo largo de 0,5 h. Tras completarse la adición, se agitó la reacción a 35-40°C durante 1 h adicional antes de enfriar la disolución del reactivo de Grignard hasta 20-25°C a lo largo de 1 h. Durante el periodo de enfriamiento de 1 h, se cargaron 15b-Br (0,2 kg, 0,62 mol) y THF (0,8 l) en un reactor de 5 l dotado con una entrada/salida de nitrógeno, un embudo de goteo de 0,5 l, una sonda de temperatura y un condensador de reflujo, y se agitó a 15-20°C para dar una disolución antes del enfriamiento hasta de -5 a 0°C.

Se añadió el reactivo de Grignard a la disolución de morfolinamida en THF a de -3 a 2°C a lo largo de 50 min y se agitó la disolución a aproximadamente 0°C durante 1 h. Se envió una muestra de la mezcla de reacción para el análisis de CG. Se extinguió 1 ml de muestra en disolución de ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y se extrajo con MTBE (2 ml). Se envió la fase orgánica para su análisis, que indicó un 0,76% de morfolinamida restante.

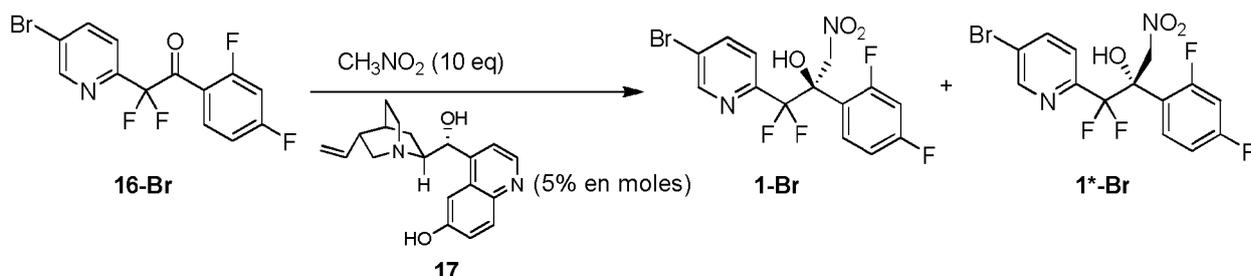
Se extinguió la reacción mediante la adición de una disolución de ácido clorhídrico 2 M (1 l) a lo largo de 0,75 h a menos de 10°C y se agitó durante 0,5 h adicionales. Se detuvo la agitación y se permitió que se separasen las fases. Se retiró la fase acuosa inferior y se extrajo con *tert*-butil metil éter (MTBE) (0,4 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (0,4 l) y una disolución saturada de cloruro de sodio (0,4 l). Se evaporó el disolvente a vacío a menos de 50°C y se destiló conjuntamente con porciones de tolueno (0,2 l) hasta que el contenido de agua fue menor del 0,1% mediante análisis de Karl-Fischer (KF).

Se añadieron tolueno (0,37 l) y n-heptano (0,37 l) al residuo junto con SilicaFlash P60 (40-63 micrómetros) (0,11 kg) y se agitó la reacción a 20-25°C durante 1 h. Se filtró la reacción y se lavó con tolueno/n-heptano (1:1) (2 l). Se evaporó

el disolvente a 50°C y se intercambi6 el disolvente por THF para dar una disoluci6n a aproximadamente el 36% en peso de 16-Br. El an6lisis gravim6trico de una muestra de la disoluci6n en tolueno/n-heptano antes de la evaporaci6n indic6 un rendimiento en masa de 0,21 kg (98,5%). El ensayo de CG de este material fue del 95,34%, para dar un rendimiento contenido del 93,9%. El an6lisis de CG (AUC) de una muestra evaporada fue del 94,5% y de HPLC (AUC) fue del 97,1%.

Ejemplo 3

Preparaci6n de 1-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-nitropropan-2-ol (1-Br o 1*-Br)



Se carg6 un matraz de reacci6n con 16-Br (1,3 g, 3,7 mmol, 1,0 eq) y THF (3,3 ml) produciendo una disoluci6n amarilla. Se a6adi6 el organocatalizador 17 (59 mg, 0,19 mmol, 0,05 eq), preparado seg6n J. Am. Chem. Soc. 2012, 164, 169-172, a la mezcla y se enfri6 el contenido hasta 5°C . Posteriormente, se a6adi6 nitrometano (2,0 ml, 2,27 g, 37 mmol, 10 eq) y se agit6 la mezcla a 5°C durante 23,5 h. En este momento, se tom6 una muestra para HPLC para determinar la conversi6n (conversi6n >95%) y la raz6n enantiom6rica (1-Br:1*-Br aprox. 90:10). Para el tratamiento final, se diluy6 la mezcla con acetato de etilo (12 ml) y se a6adi6 una disoluci6n acuosa de 6cido ac6tico (0,6 ml de 6cido ac6tico y 10 ml de agua). Se separaron las fases y se lav6 la fase org6nica con agua (8 ml) y salmuera (8 ml). Se retiraron los compuestos vol6tiles a presi6n reducida para obtener 1,15 g (rendimiento del 75%) del producto en bruto.

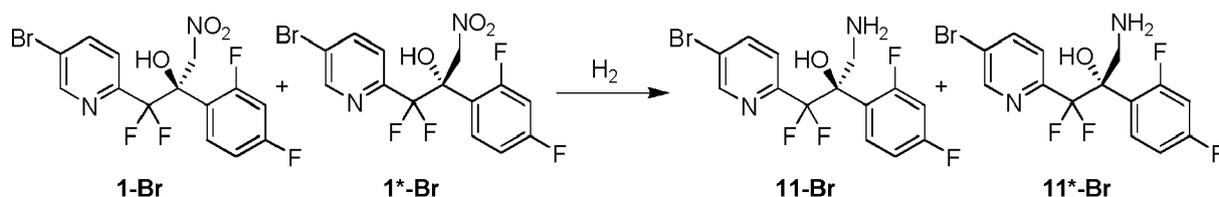
^1H -RMN: valores de δ con respecto a TMS ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz): 8,59 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,3 Hz), 7,45 (1H, m), 7,34 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,3 Hz), 6,86-6,75 (2H, m), 5,70 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 12,8$ Hz).

HPLC quiral: tiempos de retenci6n: 10,97 min (1*-Br); 14,82 min (1-Br)

| Configuraci6n de HPLC | |
|---------------------------|--|
| Columna de HPLC | Chiralpak AD-H 250 mm x 4,6 mm x 5 μm |
| Temperatura de la columna | 25°C |
| Temperatura de la muestra | 25°C |
| Velocidad de flujo | 0,8 ml/min |
| Volumen de inyecci6n | 3 μl |
| Longitud de onda | 215 nm |
| Tiempo de ejecuci6n | 20 min |
| Fase m6vil | el 90% en vol. de n-hexano + el 10% en vol. de 2-PrOH (isocr6tico) |

Ejemplo 4

Preparaci6n de 3-amino-1-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-nitropropan-2-ol (11-Br o 11*-Br)



Se carg6 una c6mara de un autoclave de selecci6n con 1-Br/1*-Br (150 mg, 0,366 mmol), Noblyst[®] P8071¹ (aprox. 0,40% en moles de Pt con respecto a 1-Br/1*-Br) y MeOH (1,5 ml). Se limpi6 a presi6n la c6mara varias veces con H_2 y se presuriz6 hasta 4 bar. Despu6s de 16 h, se analiz6 una muestra mediante HPLC. Tras completarse la reacci6n, se filtr6 la mezcla de reacci6n a trav6s de un filtro de vidrio y se elimin6 el disolvente a presi6n reducida para obtener el producto en bruto.

^1H -RMN: valores de δ con respecto a TMS (CDCl_3 ; 400 MHz): 8,59 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,2 Hz),

7,43 (1H, *m*), 7,24 (1H, *d*, *J* = 8,4 Hz), 6,80-6,67 (2H, *m*), 5,20 (2H, *s*), 3,89 (1H, *d*, *J* = 14,2 Hz), 3,47 (1H, *d*, *J* = 14,2 Hz).

HPLC aquiral: tiempos de retención: 7,25 min (11-Br/11*-Br)

5

| Configuración de HPLC | |
|---------------------------|--|
| Columna de HPLC | Waters x Bridge Shield RP 18 150 mm x 4,6 mm 3,5 μ m |
| Temperatura de la columna | 25°C |
| Temperatura de la muestra | 25°C |
| Velocidad de flujo | 0,8 ml/min |
| Volumen de inyección | 3 μ l |
| Longitud de onda | 254 nm |
| Tiempo de ejecución | 18 min |
| Fase móvil A | Agua + TFA al 0,1% |
| Fase móvil B | Acetonitrilo + TFA al 0,1% |

| Gradiente | | |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
| t [min] | Fase móvil A [% en vol.] | Fase móvil B [% en vol.] |
| 0 min | 96 | 4 |
| 20 min | 4 | 96 |

Enriquecimiento enantiomérico de 11-Br/11*-Br

- 10 Se cargó ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico (0,069 kg, 0,178 ml; 0,3 eq.) bajo nitrógeno en un reactor de 5 l equipado con una entrada/salida de nitrógeno. Se añadió una disolución de 11-Br/11*-Br en alcohol isopropílico (IPA, 1,718 kg; masa contenida de 0,225 kg, 0,59 mol; 1 eq.), seguido por acetonitrilo (0,35 kg). Se agitó la mezcla de reacción a aproximadamente 20°C y dio como resultado una disolución. Se calentó la reacción hasta 50-55°C (objetivo de 52°C) y se agitó a esta temperatura durante 4 h, tiempo durante el cual dio como resultado un precipitado. Se tomó una
- 15 muestra para HPLC quiral en procedimiento de la reacción mediante filtración en caliente de la muestra y lavado con IPA/acetonitrilo (4:1). Esto indicó una pureza quiral de >99%.

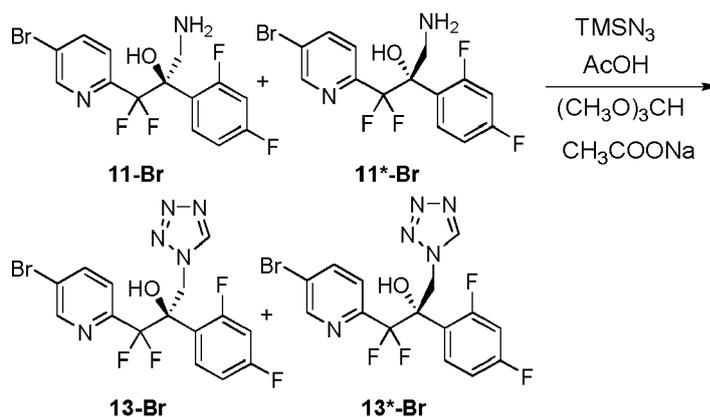
- Se dejó enfriar la reacción y se agitó a 20-25°C a lo largo de 16 h. Se envió una segunda muestra para su análisis de HPLC quiral, que fue del 99,5%. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con una mezcla de IPA/acetonitrilo (4:1) (0,84 l). Se secó el sólido resultante a vacío a 50°C para dar sal de hemi-L-DTTA de 11-Br (0,113 kg) como un sólido blanco. El rendimiento en masa fue del 33,2%, que es el 66,35% del isómero deseado. La HPLC quiral fue del 99,6% y la HPLC aquiral fue del 99,7%.

- 25 Neutralización de sal de hemi-L-DTTA de 11-Br

- Se cargó la sal de hemi-L-DTTA de 11-Br (250 g, 0,437 mol) en un matraz de 3 bocas equipado con agitador superior, entrada de nitrógeno, embudo de goteo y termopar. Se suspendió el sólido en MTBE (1,25 l). Se añadió lentamente una disolución ac. de K₂CO₃ al 10% a temperatura ambiente (ligeramente exotérmica) con agitación. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla bifásica durante 10 minutos hasta que se disolvió todo el sólido. Se separó la fase acuosa y se extrajo con otros 0,625 l de MTBE. Se concentraron las fases orgánicas combinadas en un evaporador rotatorio a vacío. Se diluyó el residuo en tolueno (0,30 l) y se concentró de nuevo para proporcionar un residuo similar a un jarabe de 11-Br (169,7 g). Se repitió el procedimiento dos veces más partiendo con 250 g y 243 g, respectivamente, de sal de hemi-L-DTTA de 11-Br.

- 35 Ejemplo 5

Preparación de 1-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (13-Br o 13-Br)*



Se añadió 11-Br/11*-Br (20,0 g, 1 eq.) a ácido acético (50 ml, 2,5 vol) a 25-35°C, seguido por la adición de acetato de sodio anhidro (4,32 g, 1 eq) y ortoformiato de trimetilo (15,08 g, 2,7 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante 15-20 min a esta temperatura y se añadió azida de trimetilsililo (12,74 g, 2,1 eq) a la mezcla de reacción (se hizo circular agua helada a través del condensador para minimizar la pérdida de azida de trimetilsililo de la mezcla de reacción mediante evaporación). Después se calentó la mezcla de reacción hasta 70-75°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2-3 h. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante HPLC. Una vez que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-35°C y se añadió agua (200 ml, 10 vol). Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (400 ml, 20 vol) y se sometió la fase acuosa a retroextracción con acetato de etilo (100 ml, 5 vol). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución de carbonato de potasio al 10% (3 x 200 ml; 3 x 10 vol) seguido por un lavado con NaCl al 10% (1 x 200 ml, 10 vol). Se destiló la fase orgánica a presión reducida por debajo de 45°C. Se sometió a destilación azeotrópica el producto en bruto obtenido con heptanos (3 x 200 ml) para proporcionar 21,5 g (rendimiento del 94%, pureza del 99,26%) del compuesto de tetrazol 13-Br/13*-Br como un sólido de color marrón pálido (sólido de bajo punto de fusión).

¹H-RMN: valores de δ con respecto a TMS (DMSO-*d*₆; instrumento de RMN de 400 MHz): 9,13 (1H, Ar-H), 8,74 (1H, Ar-H), 8,22-8,20 (1H, m, Ar-H), 7,44 (1H, *d*, *J* = 7,2 Hz, Ar-H), 7,29 (1H, Ar-H), 7,23-7,17 (1H, m, Ar-H), 6,92-6,88 (1H, Ar-H), 5,61 (1H, *d*, *J* = 11,2 Hz, -OCH_AH_B-), 5,08 (1H, *d*, *J* = 5,6 Hz, -OCH_AH_B-).

¹³C-RMN: 163,67-161,59 (*dd*, Ar-C-), 160,60-158,50 (*dd*, Ar-C-), 149,65 (Ar-C), 144,99 (Ar-C), 139,75 (Ar-C), 131,65 (Ar-C), 124,26 (Ar-C), 122,32 (*d*, Ar-C), 119,16 (*t*, -CF₂-), 118,70 (*d*, Ar-C), 111,05 (*d*, Ar-C) 104,29 (*t*, Ar-C), 76,79 (*t*, C-OH), 59,72 (Ar-C), 50,23 (-OCH₂N-).

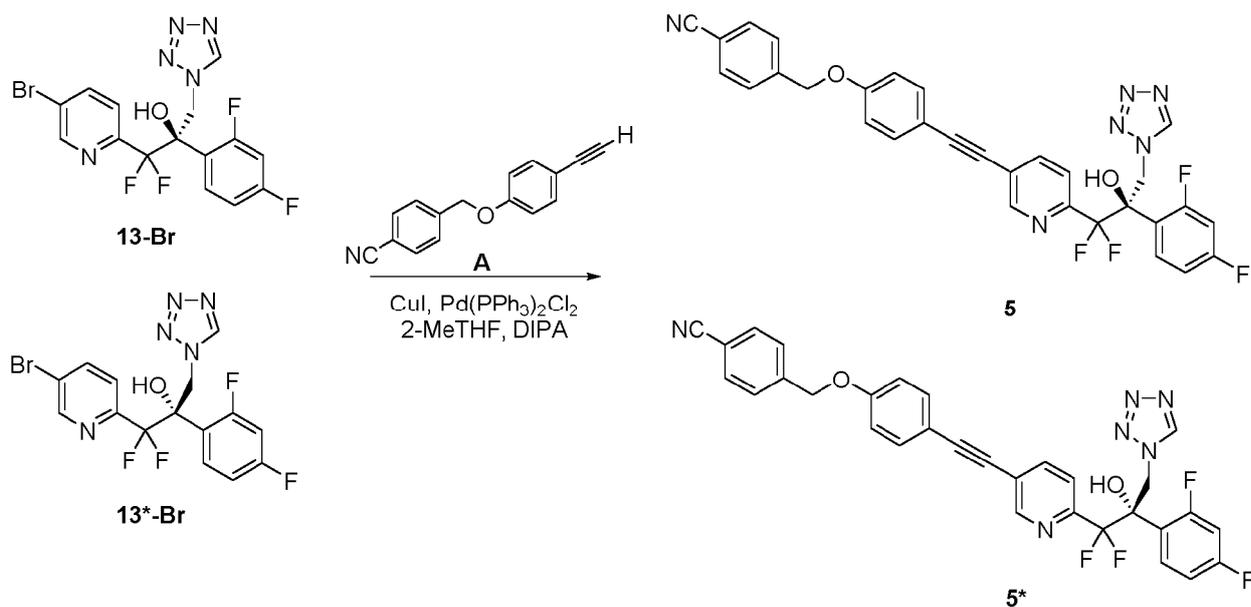
25 Procedimiento alternativo para la síntesis de 13-Br/13*-Br

Se transfirió 11-Br/11*-Br (76,6 g, teóricamente 33,1 g contenían 11-Br, 87,4 mmol) a un frasco a presión. Se añadieron ácido acético glacial (117 g, el 0,1% de agua mediante análisis de KF), acetato de sodio (7,18 g, 87,6 mmol, 1 equiv, el 0,44% de agua mediante análisis de KF) y ortoformiato de trimetilo (55,75 g, 525 mmol, 6 equiv, el 0,02% de agua mediante análisis de KF) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas (durante este tiempo, el ortoformiato de trimetilo reacciona sobre cualquier humedad residual en el sistema antes de comenzar la reacción). Se añadió toda la azida trimetilsililo (18,5 ml, 131 mmol, 1,5 equiv) de una vez. Se llevó el frasco a presión y se calentó en un baño de aceite a 67°C durante la noche (16 h), después se enfrió y se muestreó para determinar su finalización (No se detectó 11-Br/11*-Br. El subproducto esperado de una reacción incompleta, la formamida de 11-Br/11*-Br, si está presente, era muy pequeña). Se diluyó la mezcla de reacción con 2-MeTHF (332 ml) y un total de 312 ml de agua (se añadió inicialmente 232 ml de agua y después se añadió 80 ml cuando se formó algún precipitado, supuestamente acetato de sodio, durante la neutralización por frío). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se neutralizó mediante la adición lenta de NaOH al 50% (exotérmica, añadido a una velocidad para mantener la temperatura interna <25°C). Un total de 177 g de NaOH al 50% llevaron el pH hasta 10. Después de calentar hasta 25°C, se sedimentaron las capas y se separaron. Se lavó la fase orgánica del producto con carbonato de potasio acuoso al 10% (181 g) - ac. pH = >10. Se lavó la fase orgánica con cloruro de sodio acuoso al 20% (191 g) - ac. pH = >7.

Para el aumento de escala, la fase orgánica puede concentrarse a vacío y secarse mediante destilaciones adicionales de 2-MeTHF con un volumen objetivo final de 5 ml de 2-MeTHF por gramo teórico de 13-Br/13*-Br y un contenido de agua objetivo <0,1%. Durante las destilaciones, se filtró por pulido la disolución para retirar una pequeña cantidad de sólido inorgánico que se observó.

Ejemplo 6

50 Preparación de 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etininil)fenoxi)metil)benzonitrilo (5 ó 5*)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador superior, embudo de goteo, entrada de nitrógeno y termopar se cargó 13-Br/13*-Br (47,4 g, 110 mmol, 1 equiv.). Se añadió un total de 237 ml de 2-MeTHF (5 vol) para disolver y transferir el residuo al matraz de reacción. Se añadieron diisopropilamina (236 ml, 5 vol), compuesto A (27,38 g, 117,4 mmol, 1,07 equiv.) y CuI (0,21 g, 1,1 mmol, 1% en moles). Se burbujeó la mezcla con nitrógeno durante 11 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,385 g, 0,5% en moles) y se burbujeó de nuevo la mezcla con nitrógeno durante 6 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C y se agitó durante la noche. Después de 24 h, la reacción se había completado mediante análisis de HPLC tal como se describe en la tabla a continuación.

| Tiempo | 13-Br/13*-Br (% de A) | compuesto A (% de A) | 5/5* (% de A) |
|--------|-----------------------|----------------------|---------------|
| 4 h | 4,1 | 3,3 | 90,4 |
| 8 h | 2,0 | 1,5 | 93,6 |
| 24 h | 0,8 | 1,2 | 95,8 |

Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió Celite 545 (5,2 g), seguido por la adición lenta de agua (237 ml, 5 vol), y se agitó la mezcla bifásica durante ½ hora. Se filtró la mezcla con un lavado de 2-MeTHF (50 ml, 1 vol) y se sedimentaron las fases. Se retiró la fase acuosa (241 g, pH 11-12). Se diluyó la fase superior del producto con 2-MeTHF (200 ml, 4 vol) y se agitó con una disolución acuosa al 10% de EDTA de disodio dihidratado (247 g) durante 5 horas a temperatura ambiente. Se sedimentaron las fases y se separaron (254 g en la acuosa, pH 12, de color azul). Se agitó la fase orgánica superior con una disolución acuosa de N-acetilcisteína al 10% (237 ml) a 50°C durante 22 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se sedimentaron (lentamente) las fases y se separaron. Se vació la fase acuosa (287 g, pH 10-11). Se agitó de nuevo la fase orgánica superior con disolución acuosa de N-acetilcisteína al 10% (238 g) a 50°C durante 22 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se sedimentaron (lentamente) las fases y se separaron. Se retiró la fase acuosa (277 g, pH 10).

Se muestreó la fase orgánica de color topacio resultante (460 g) para el análisis de Pd y Cu (resultados en la tabla a continuación) y se concentró hasta aproximadamente ½ del volumen. Se añadió 2-MeTHF y se concentró hasta aproximadamente ½ del volumen. Se añadió de nuevo 2-MeTHF y se concentró hasta 295 g de disolución. Se eliminó un total de aproximadamente 482 g de disolvente mediante destilación. El contenido de agua de la disolución final fue del 0,55% mediante análisis de KF. El análisis de RMN indicó que se eliminó la mayor parte de la diisopropilamina.

Se dividió la disolución en dos porciones iguales. Una de ellas se trató con eliminador de metales SSI Si-DMT (3,2 g, el 10% basándose en el rendimiento teórico de 5/5*) y carbono Darco G-60 (6,4 g, el 20% basándose en el rendimiento teórico de 5/5*). La otra se trató con eliminador de metales Phosponics STA3 (3,2 g) y carbono Darco G-60 (6,4 g). Se agitaron ambas porciones a 50°C durante 20-21 horas. Después se filtraron por separado ambas porciones a través de un filtro de fibra de vidrio y una membrana de PTFE de 1 micrómetro con lavados con 2-MeTHF (aproximadamente 35 g cada uno). Se muestrearon ambos filtrados para el análisis de Pd y Cu (resultados en la tabla a continuación).

| Muestra | Cu (ppm) | Pd (ppm) |
|---|----------|----------|
| Después de los lavados con N-acetilcisteína | <3,7 | 287 |
| Tratamiento con SSI Si-DMT + Darco | <3,7 | 49 |
| Tratamiento con Phosponics STA3 + Darco | <2,5 | 70 |

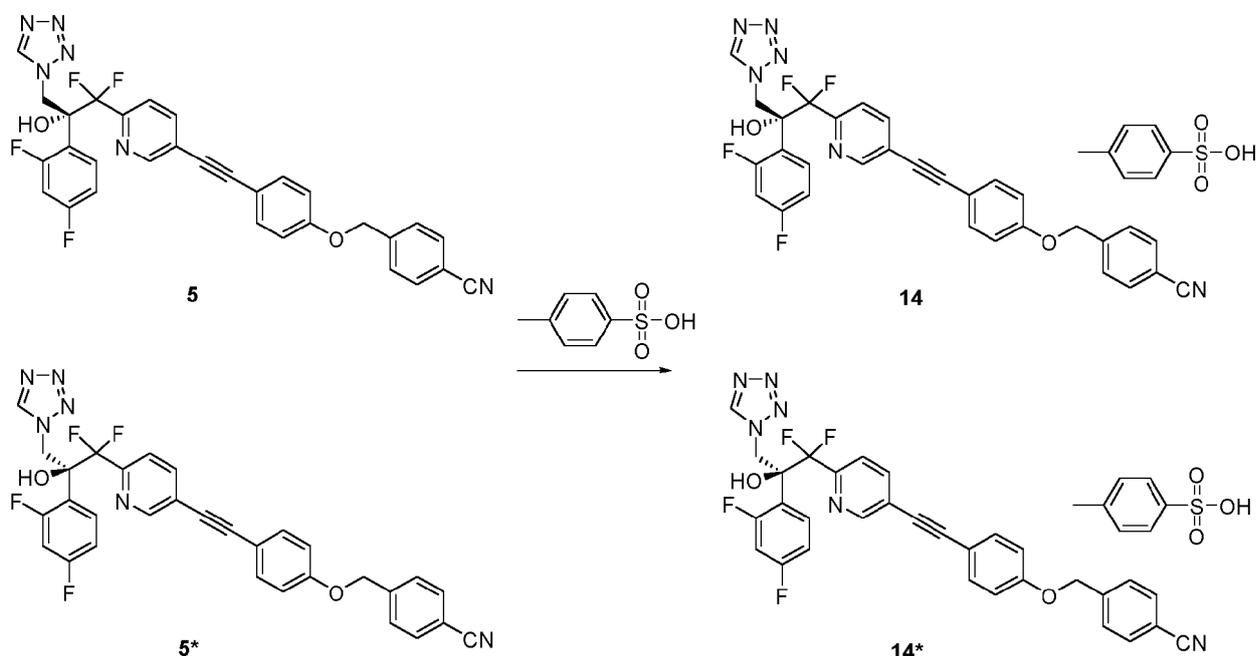
Se combinaron los filtrados para un total de 345 g de disolución. Se concentró parcialmente la disolución y se cambió

el disolvente por tolueno con adiciones repetidas de tolueno (643 g en total) y concentración parcial hasta un peso final de disolución en tolueno de 268,5 g (teóricamente 64,1 g de 5/5* y 236 ml de tolueno). El análisis de RMN indicó que no quedaba diisopropilamina y aproximadamente el 1% de 2-MeTHF).

- 5 Se dejó cristalizar la mezcla mientras se agitaba durante la noche. Se calentó la suspensión hasta 55-60°C hasta que permaneció una suspensión muy fina y después se enfrió lentamente a 1°C/h durante la noche (Si la mezcla se enfría demasiado rápido, el producto puede precipitar dando una consistencia de tipo "pudding". Una vez que se forma una buena suspensión, puede enfriarse más rápidamente hasta la temperatura de aislamiento). Al siguiente día se enfrió la suspensión en un baño de hielo a aprox. 10°C durante 3,5 horas. Se recogió el producto en un filtro de vacío y se lavó con tolueno frío (50 ml en porciones). Se secó la torta húmeda en un horno de vacío a 40-50°C para proporcionar 45,2 g (rendimiento global del 70,6%) de 5/5* como un polvo de color beis. La pureza fue de 99,2% de A mediante el método de análisis de HPLC de los API.

Ejemplo 7

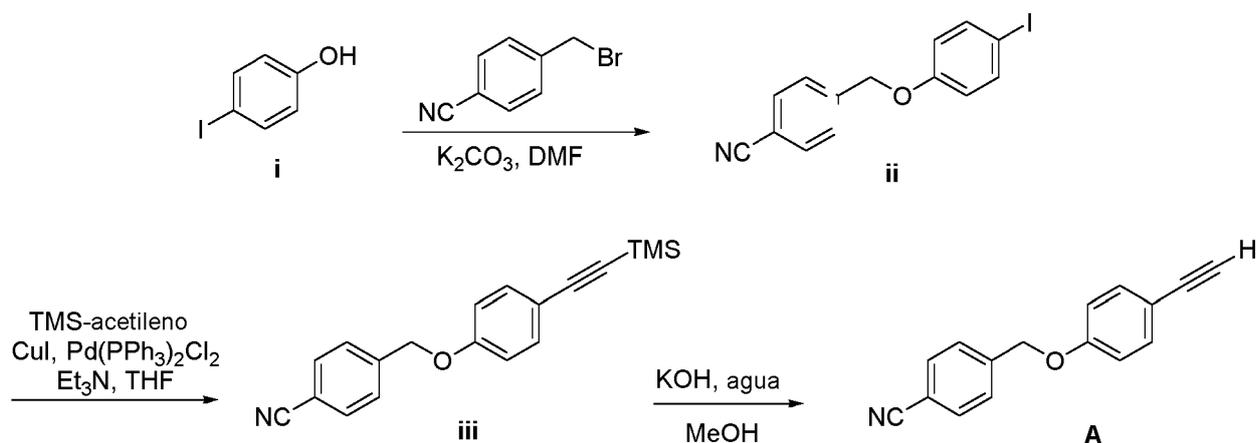
- 15 *Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)benzonitrilo (14 ó 14*)*



- Se suspendió 5/5* (15 g, 25,7 mmol) en acetato de isopropilo (120 ml, 8 vol) y se calentó hasta 30°C. Se añadió ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (4,88 g, 25,7 mmol, 1 equiv) y se calentó la mezcla hasta 50-60°C hasta que se obtuvo una suspensión uniforme (inicialmente, se formó una suspensión con grumos gruesos que se convirtió en una suspensión uniforme de partículas finas a lo largo del tiempo (~1 h)). Se enfrió la suspensión y se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después en un baño de hielo durante varias horas. Se aisló el producto en un filtro de vacío y se lavó con acetato de isopropilo frío (15 ml). Se secó la torta húmeda en un horno de vacío a 50°C para proporcionar 16,7 g (rendimiento del 86%) del compuesto del título como un polvo de color beis.

Ejemplo 8

- 30 *Preparación de 4-((4-etnilfenoxi)metil)benzonitrilo (A)*



4-((4-yodofenoxi)metil)benzonitrilo (ii)

5 Se cargó 4-yodofenol (1,745 kg, 7,93 mol) en un matraz de 50 l con media camisa equipado con agitador superior, entrada de nitrógeno, termopar y embudo de adición. Se añadió DMF (17,5 l) y se agitó a 20°C hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se enfrió la disolución hasta -3,5°C. Se añadió K₂CO₃ en polvo (2,18 kg, 15,8 mol, polvo de malla

10 Después de agitar durante 1 hora a aproximadamente 0°C, se dejó calentar y agitar la mezcla durante la noche a 25°C. Se tomó una muestra para su análisis. El análisis de HPLC en procedimiento mostró una completa desaparición de 4-(bromometil)benzonitrilo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 10°C y se extinguió mediante la adición lenta de agua fría (18 l) a lo largo de 25 minutos (la temperatura máxima fue de 22°C durante la adición). Se agitó la suspensión durante 2 horas a temperatura ambiente, después se aisló el producto mediante filtración a vacío y se dejó secar durante la noche en un filtro de vacío (filtrado = 38,0 kg). Se cargó de nuevo el sólido en el reactor y se suspendió en agua desionizada (18 l) durante 1,2 horas. Se aisló el producto mediante filtración a vacío y se dejó secar en un filtro de vacío durante 2 horas (filtrado = 19,6 kg) (la segunda filtración a vacío puede reemplazarse por dos lavados con agua de 2,5 vol cada uno). Se secó la torta húmeda (3827 g) en un horno de vacío a 50°C hasta un peso constante (4

20 días) de 2476,5 g (97,9%). La pureza fue de 100% de A mediante análisis de HPLC en procedimiento.

4-((4-etinilfenoxi)metil)benzonitrilo (A)

25 Se cargaron 4-((4-yodofenoxi)metil)benzonitrilo (ii) (100 g, 298 mmol) y CuI (571 mg, 1% en moles) en un matraz de fondo redondo de 3 l limpiado a presión con nitrógeno equipado con agitador superior, embudo de adición, entrada de nitrógeno y termopar. Se añadieron THF seco (500 ml, 5 vol) y trietilamina (204 ml, 2 vol) y se agitó para formar una disolución verdosa. Se enfrió la disolución hasta un objetivo de 0°C. Se añadió trimetilsililacetileno (42,0 g, 428 mmol, 1,43 equiv) y se burbujeó la suspensión verdosa fina resultante con nitrógeno durante 11 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (421 mg, 0,2% en moles) y se burbujeó la mezcla con nitrógeno durante 10 minutos. La temperatura fue de -7°C después del burbujeo. Se retiró el baño de enfriamiento y se calentó lentamente la mezcla a lo largo de 1,3 h hasta 23,5°C, tiempo durante el cual se volvió una disolución amarilla con algún sólido suspendido. Se agitó la reacción durante la noche a esta temperatura. Después de 14 h, el análisis de HPLC en procedimiento mostró la aparición de 4-((4-((trimetilsilil)etinil)fenoxi)metil)benzonitrilo (iii) y la completa desaparición de 4-((4-yodofenoxi)metil)benzonitrilo (ii).

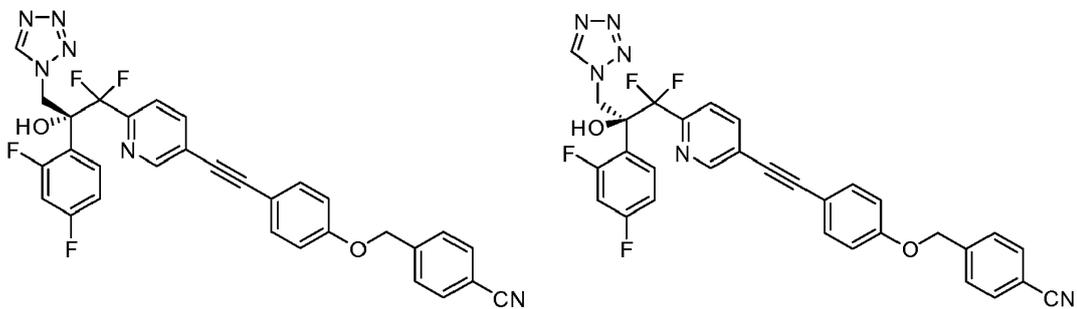
35 Por separado, se preparó una disolución de KOH al 45% (75,0 g, 613 mmol, 2,06 equiv), agua (38,1 g) y metanol (310 ml/243 g). Se enfrió esta disolución hasta <10°C y se burbujeó con nitrógeno durante 14 minutos.

40 Se enfrió la mezcla que contenía 4-((4-((trimetilsilil)etinil)fenoxi)metil)benzonitrilo (iii) hasta 5°C y se añadió lentamente la disolución de KOH/metanol/agua a lo largo de 17 minutos hasta una temperatura final de 10°C. Se dejó calentar la suspensión marrón fina resultante y, después de aproximadamente 1 hora, la reacción se había completado mediante análisis de HPLC en procedimiento (se detectó el 0,8% de iii). Se enfrió la mezcla y se añadió lentamente agua desionizada (866 g en total) a 10-14°C, dando como resultado la precipitación de A. Después de 2,8 horas de agitación a temperatura reducida, se aisló el producto en un filtro de vacío (6°C). Se lavó la torta húmeda con agua/THF 5:1 (v/v) (2 x 600 ml) y después agua (2 x 200 ml). Se secó la torta húmeda en un horno de vacío a 40°C para proporcionar 66,5 g del compuesto del título como un polvo de color marrón (rendimiento global del 95,5% a partir de ii). La pureza fue del 99,5% de A mediante el método de HPLC en procedimiento.

45

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos:

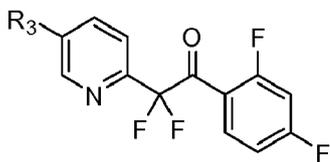


5 **5** o **5***

comprendiendo el método:

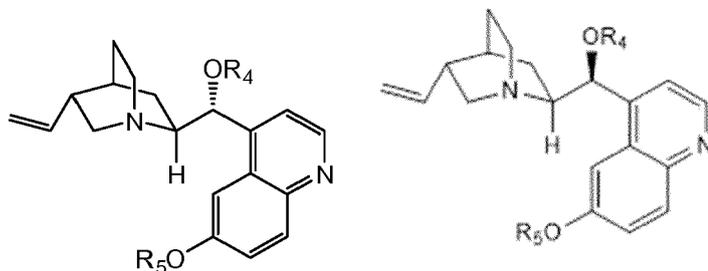
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6:

10



6

con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de fórmula 3 ó 3*:



3

o

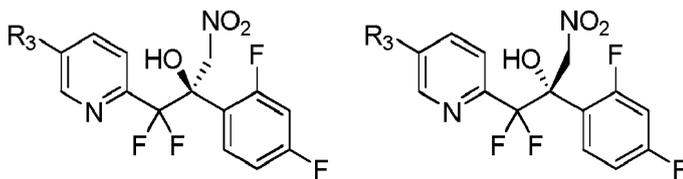
3*

15

en la que R₄ y R₅ son H;

para proporcionar un compuesto de fórmula 7 ó 7*, o una mezcla de los mismos; y

20



7

o

7*,

25

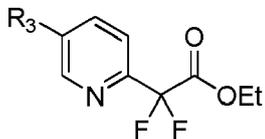
(b) convertir un compuesto de fórmula 7 ó 7*, o una mezcla de los mismos, en un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos;

en la que cada R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, -O(C=O)-O-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o -O(SO₂)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además:

(a) amidación de éster 9;

5



9,

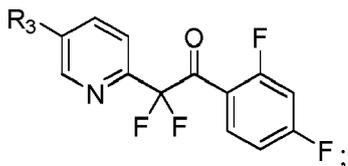
para generar morfolinamida 10; y



10;

10

(b) arilación de morfolinamida 10 para generar cetona 6;



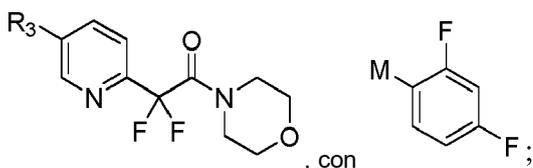
6;

15

en la que cada R_3 es independientemente halo, $-O(C=O)$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, $-O(C=O)-O$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o $-O(SO_2)$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

20

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la etapa (b) comprende hacer reaccionar morfolinamida 10,



25

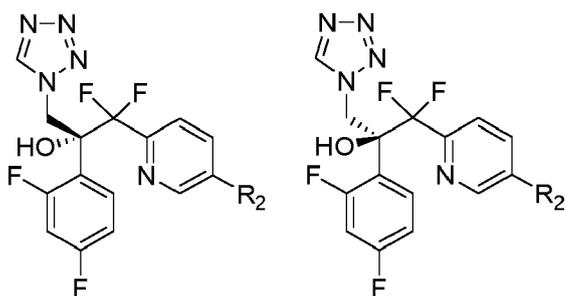
en la que M es Mg, MgX, Li o AlX_2 ; y X es halógeno, alquilo o arilo;

R_3 es independientemente halo, $-O(C=O)$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, $-O(C=O)-O$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o $-O(SO_2)$ -alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

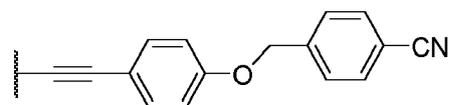
30

preferiblemente en la que M es Mg o MgX y X es halógeno.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además reducir un compuesto de fórmula 7 ó 7*, o una mezcla de los mismos:



18 o **18***;

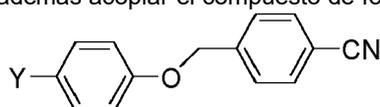


en la que cada R₂ es independientemente etinilo, etinilo sustituido o ; y

5

cada R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, -O(C=O)-O- alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o -O(SO₂)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

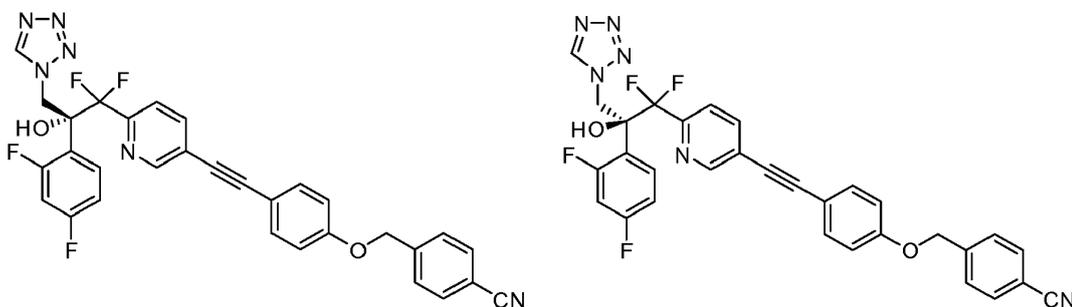
en el que el procedimiento comprende además acoplar el compuesto de fórmula 18 ó 18*, o una mezcla de



10

los mismos, en la que R₂ es etinilo, con , en la que Y es halo,

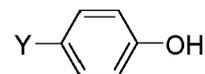
para generar el compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos:



5 o **5*** ; o

15

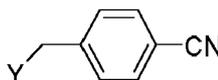
en el que el procedimiento comprende además:

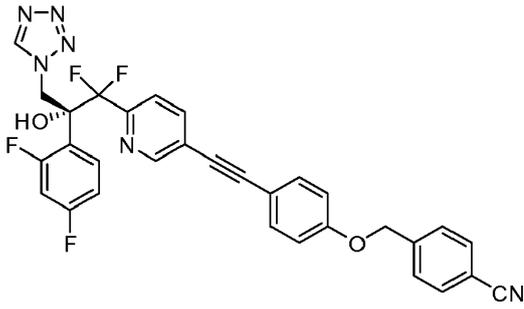


(a) acoplar el compuesto de fórmula 18 ó 18*, en la que R₂ es etinilo, con ;

20

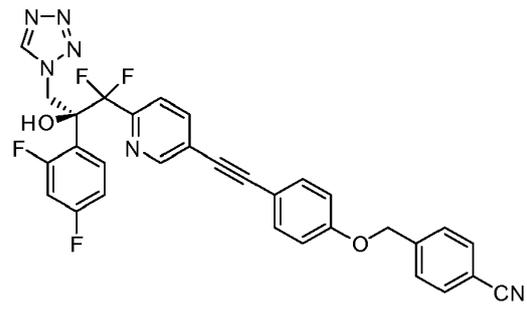
(b) alquilar el producto de la etapa (a) con , para generar el compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos:





5

o



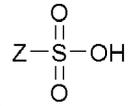
5*

; o

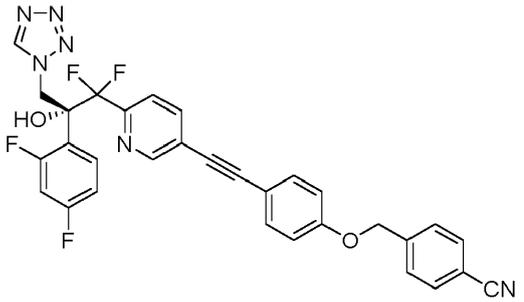
en la que cada Y es independientemente halo; o

5

en el que el procedimiento comprende además:

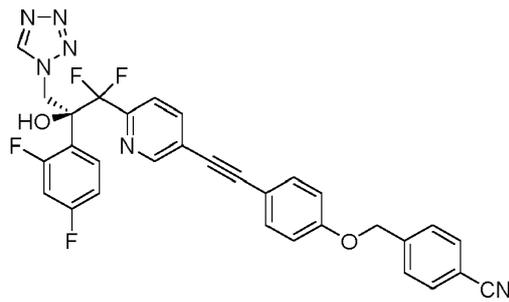


(a) combinar un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos, un ácido sulfónico y un disolvente de cristalización o una mezcla de disolventes de cristalización; y



5

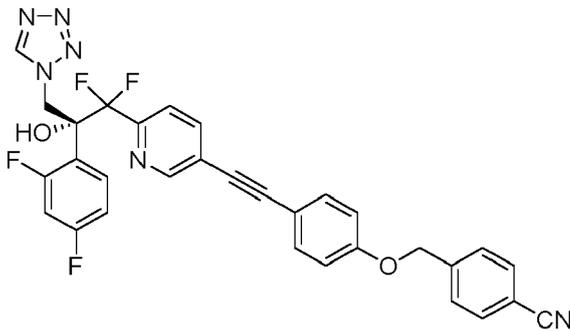
o



5*;

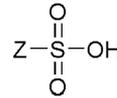
10

(b) aislar un compuesto de fórmula 14 ó 14*, o una mezcla de los mismos;

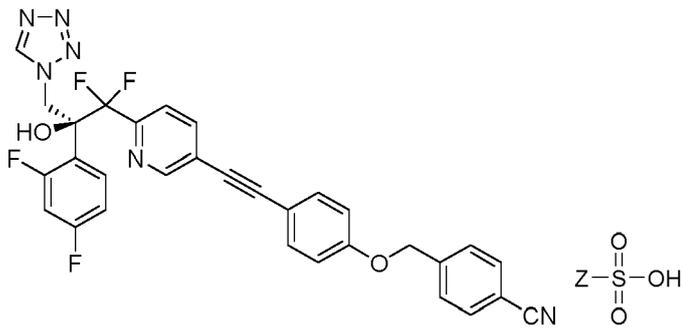


14

o



15

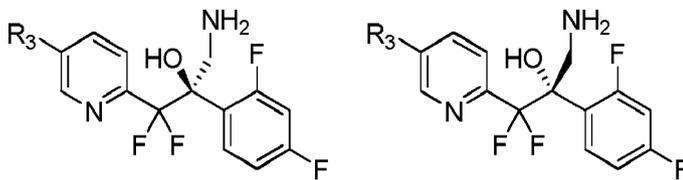


14*;

en la que cada Z es independientemente arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido.

5 6. Procedimiento según la reivindicación 4, que comprende además:

(a) formar el tetrazol de un compuesto de fórmula 11 ó 11*, o una mezcla de los mismos;



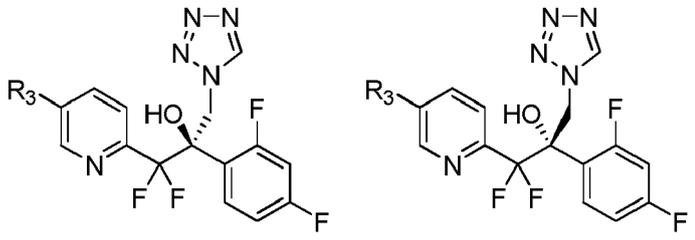
11

o

11*,

10

para generar un compuesto de fórmula 13 ó 13*, o una mezcla de los mismos; y



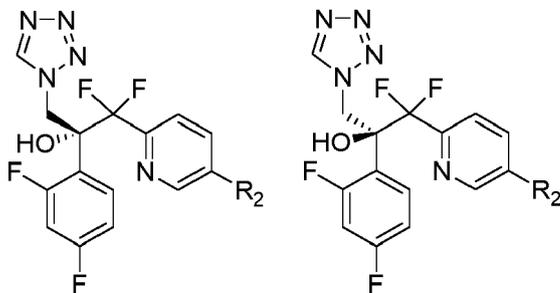
13

o

13*;

15

(b) alquilar un compuesto de fórmula 13 ó 13*, o una mezcla de los mismos, para generar un compuesto de fórmula 18 ó 18*, o una mezcla de los mismos;



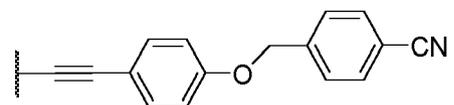
18

o

18*;

20

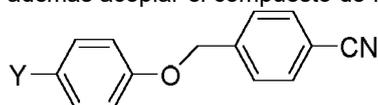
en la que cada R₂ es independientemente etinilo, etinilo sustituido o

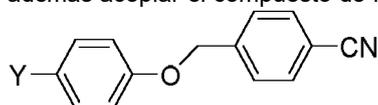


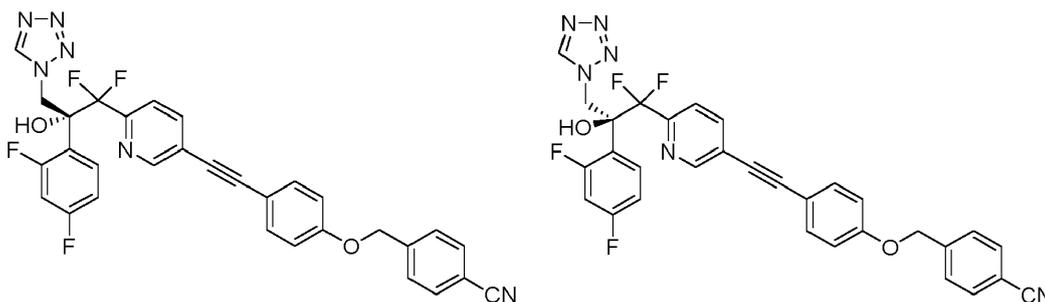
; y

cada R₃ es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, -O(C=O)-O-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o -O(SO₂)-alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

5 en el que el procedimiento comprende además acoplar el compuesto de fórmula 18 ó 18*, o una mezcla de



los mismos, en la que R₂ es etinilo, con , en la que Y es halo, para generar el compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos:



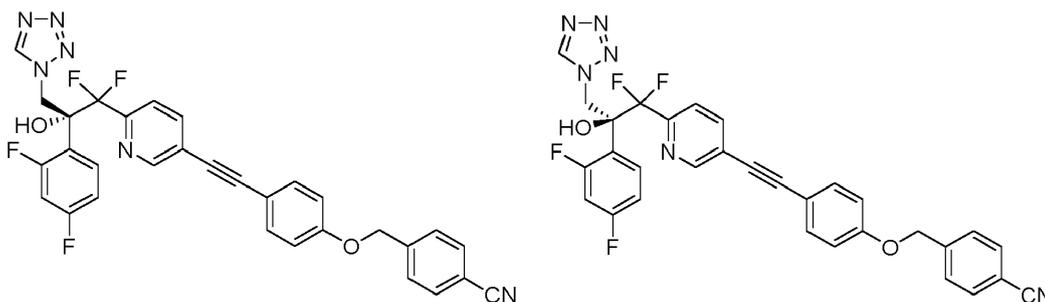
10 **5** o **5***; ; o

en el que el procedimiento comprende además:



(a) acoplar el compuesto de fórmula 18 ó 18*, en la que R₂ es etinilo, con

15 (b) alquilar el producto de la etapa a. con , para generar un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos:

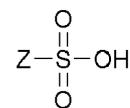


20 **5** o **5***;

en la que cada Y es independientemente halo; o

en el que el procedimiento comprende además:

25 (a) combinar un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos, un ácido sulfónico un disolvente de cristalización o una mezcla de disolventes de cristalización; y



y

9. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes adecuado es (a) acetonitrilo o (b) una mezcla de acetonitrilo e isopropanol.

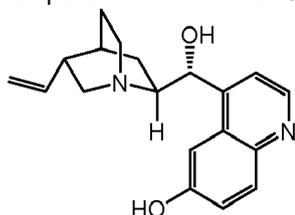
5 10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente de suspensión o la mezcla de disolventes de suspensión es (a) acetonitrilo o (b) una mezcla de acetonitrilo e isopropanol;

en el que la mezcla de acetonitrilo e isopropanol comprende el 80-90% de acetonitrilo y el 10-20% de isopropanol.

10 11. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el ácido quiral se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico, ácido di-benzoiltartárico, ácido málico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido ascórbico y ácido di-*p*-toluoiltartárico.

15 12. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el ácido quiral se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico, ácido di-benzoiltartárico, ácido málico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido ascórbico y ácido di-*p*-toluoiltartárico.

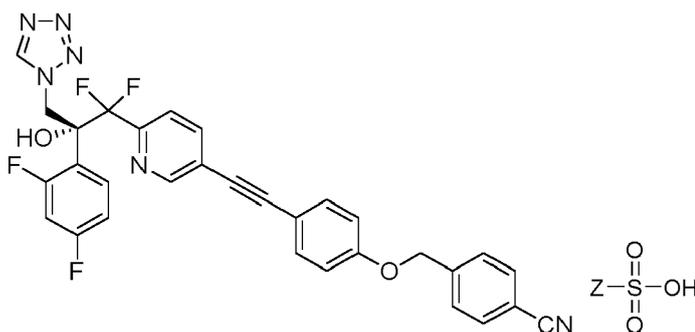
20 13. Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula 5 o una mezcla de un compuesto de fórmula 5 y un compuesto de fórmula 5*, en el que el catalizador quiral es



25 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el porcentaje en moles del catalizador quiral es 0,5-50; 0,5-25; 1-10; ó 5.

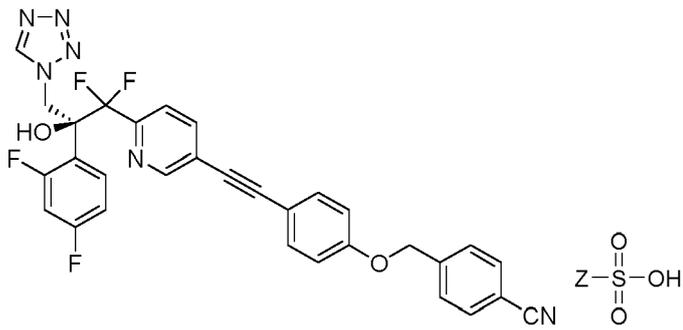
15. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el número de equivalentes de nitrometano es 1-25; 5-15; ó 10.

30 16. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 14 ó 14*, o una mezcla de los mismos, que comprende:



14

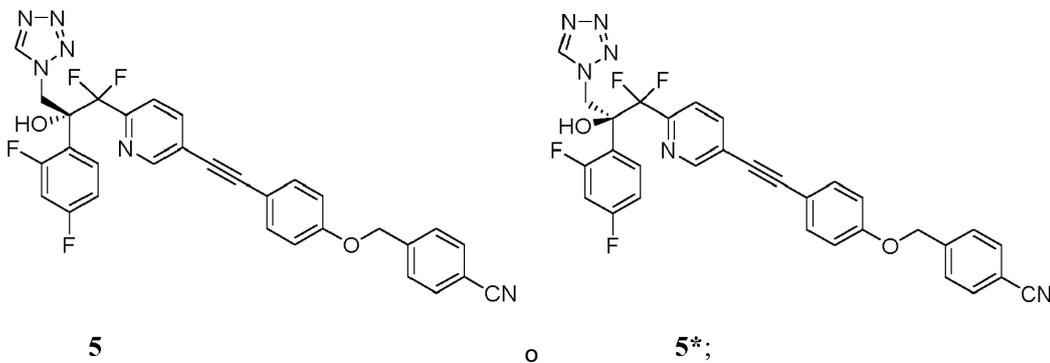
o



14*;

(i) preparar un compuesto de fórmula 5 ó 5* llevando a cabo las etapas de reacción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15;

5

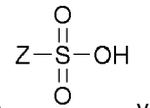


5

o

5*;

(ii) combinar un compuesto de fórmula 5 ó 5*, o una mezcla de los mismos, un ácido sulfónico y un disolvente de cristalización o una mezcla de disolventes de cristalización;



y

10

(iii) aislar un compuesto de fórmula 14 ó 14*, o una mezcla de los mismos;

en la que cada Z es independientemente arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido; preferiblemente en la que cada Z es *p*-tolilo.