

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 003 533**

51 Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

C07C 69/96 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

C07C 33/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2018** **PCT/US2018/063451**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2019** **WO19109021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2018** **E 18816468 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024** **EP 3717455**

54 Título: **Procesos de elaboración de moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística**

30 Prioridad:

01.12.2017 EP 17382829

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2025

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.00%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

LEMERCIER LEWANDOWSKI, BERENICE;
LEWIS, ROBERT;
LOOKER, ADAM;
MORGAN, ADAM;
ROEPER, STEFANIE;
RYAN, MICHAEL;
SOLSONA ROCABERT, JUAN, GABRIEL y
WILDE, NATHAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 003 533 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

Procesos de elaboración de moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional Europea N° 17382829.4, presentada el 1 de diciembre de 2017.

La divulgación se refiere a procesos para preparar compuestos útiles para tratar una enfermedad mediada por el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), como la fibrosis quística.

La fibrosis quística (CF) es una enfermedad genética recesiva que afecta a aproximadamente 30.000 niños y adultos en los Estados Unidos y a aproximadamente 30.000 niños y adultos en Europa. A pesar de los avances en el tratamiento de la CF, no existe cura.

La CF está provocada por mutaciones en el gen del CFTR, que codifica un canal iónico epitelial de cloruro responsable de contribuir a la regulación de la absorción y secreción de sal y agua en varios tejidos. Los fármacos de moléculas pequeñas, conocidos como potenciadores, que aumentan la probabilidad de apertura del canal CFTR representan una estrategia terapéutica potencial para tratar la CF.

Específicamente, el CFTR es un canal aniónico mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, incluyendo las células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es fundamental para el mantenimiento del transporte de electrolitos por todo el organismo, incluyendo los tejidos respiratorios y digestivos. El CFTR está compuesto por aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína formada por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están enlazados por un dominio regulador (R) polar, grande con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

El gen que codifica el CFTR ha sido identificado y secuenciado (Véase Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245: 1066-1073). Un defecto en este gen provoca mutaciones en CFTR que dan como resultado la CF, la enfermedad genética mortal más común en humanos. La CF afecta aproximadamente a uno de cada 2.500 lactantes en Estados Unidos. En la población general de los Estados Unidos, hasta 10 millones de personas son portadoras de una sola copia del gen defectuoso sin efectos nocivos aparentes. Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado a la CF padecen los efectos debilitantes y mortales de la CF, incluyendo la enfermedad pulmonar crónica.

En los pacientes con CF, las mutaciones en CFTR expresadas endógenamente en los epitelios respiratorios llevan a una secreción apical reducida de aniones que provoca un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a una mayor acumulación de mucosidad en el pulmón y a las infecciones microbianas que la acompañan y que, en última instancia, causan la muerte en los pacientes con CF. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF típicamente padecen problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, provocan la muerte. Además, la mayoría de los varones con CF son estériles y la fertilidad disminuye entre las mujeres con CF. Por el contrario con los graves efectos de dos copias del gen asociado a la CF, los individuos con una sola copia del gen asociado a la CF presentan una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea, lo que quizá explique la frecuencia relativamente alta del gen de la CF en la población.

El análisis de la secuencia del gen CFTR de los cromosomas de la CF ha revelado una variedad de mutaciones causantes de la enfermedad (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863-870; y Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245: 1073- 1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 1000 mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de la CF (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>). La mutación más frecuente es una delección de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR y se conoce comúnmente como Δ F508-CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70% de los casos de CF.

La delección del residuo 508 en Δ F508-CFTR impide que la proteína nascente se pliegue correctamente. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplásmico y dirigirse a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor que el observado en células que expresan CFTR de tipo salvaje. Además de la alteración del tráfico, la mutación provoca una regulación defectuosa de los canales. Juntos, el número reducido de canales en la membrana y la regulación defectuosa llevan a una reducción del transporte de aniones a través de los epitelios, lo que lleva a un transporte defectuoso de iones y fluidos. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los estudios han demostrado, sin embargo, que los números reducidos de Δ F508-CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que el CFTR de tipo salvaje. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., supra; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-

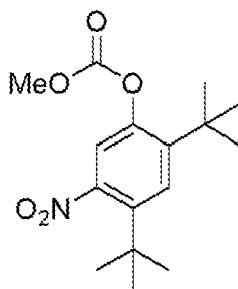
50). Además de $\Delta F508$ -CFTR, podrían regularse por incremento o por disminución otras mutaciones causantes de enfermedad en CFTR que dan como resultado un tráfico, síntesis y/o regulación de canales defectuosos para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

Hay una necesidad de procesos para la preparación de compuestos que modulen la actividad CFTR y posean propiedades favorables de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME). El ivacaftor, conocido por el nombre químico N-(2,4-di-terc-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida y el nombre comercial Kalydeco®, es un potenciador del CFTR y está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S. FDA) para el tratamiento de la CF. El ivacaftor es también uno de los ingredientes farmacéuticos activos de Symdeko®, que fue aprobado por la U.S. FDA en febrero de 2018 para el tratamiento de pacientes con ciertas mutaciones del CFTR. El ivacaftor también es uno de los componentes de los enfoques de triple combinación para la CF que se están probando actualmente en ensayos clínicos de Fase III (ivacaftor/tezacaftor/VX-659 e ivacaftor/tezacaftor/VX-445). A pesar de las actividades beneficiosas del ivacaftor, sigue existiendo la necesidad de moduladores de la actividad del CFTR y composiciones de los mismos, que puedan usarse para modular la actividad del CFTR en la membrana celular de un mamífero.

Una forma deuterada de ivacaftor, conocida por el nombre químico N-(2-(terc-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida, también actúa como potenciador del CFTR. Este derivado deuterado del ivacaftor se metaboliza más lentamente que el ivacaftor, lo que da como resultado una depuración del organismo es más lenta. Este metabolismo más lento permite una dosificación menos frecuente o más baja del fármaco.

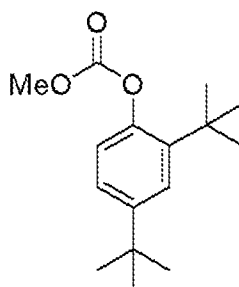
Hay una necesidad de procesos eficientes para la síntesis de compuestos útiles como moduladores de CFTR que proporcionen estos compuestos en, por ejemplo, mayor rendimiento, mayor selectividad o con mayor pureza con respecto a los procesos conocidos. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona procesos para la síntesis de ivacaftor y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Un proceso alternativo para preparar ivacaftor se divulga en la Publicación de PCT N° WO 2010/108162. La preparación del compuesto 11A también se divulga en la US 2010/184739.

La invención proporciona un proceso para preparar el Compuesto **11A**:



11A

que comprende convertir el Compuesto **12**:



12

en el compuesto **11A** en presencia de NaNO_3 y AlCl_3 ,

en donde el metilo (Me) del $-\text{OCO}_2\text{Me}$ del Compuesto **12** se sustituye opcionalmente por un grupo seleccionado entre

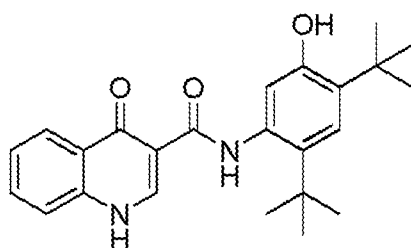
alifático, heteroalifático, arilo y heteroarilo,

en donde "alifático" significa una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromática, que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula, e incluye grupos haloalifáticos; y en donde "heteroalifático" significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están sustituidos independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, que están sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos heterocíclicos que son sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente.

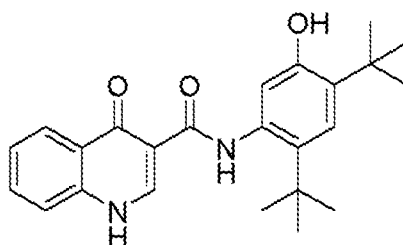
En algunas realizaciones, la conversión se lleva a cabo en presencia de un solvente.

En algunas realizaciones, el solvente es CH_2Cl_2 .

En algunas realizaciones, el proceso de la invención comprende además la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



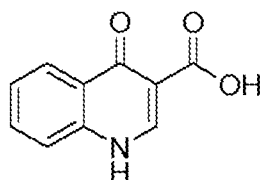
El proceso de la invención puede ser útil en la preparación de ivacaftor (compuesto 1). Un ejemplo de un proceso para la preparación de ivacaftor (compuesto 1):



1

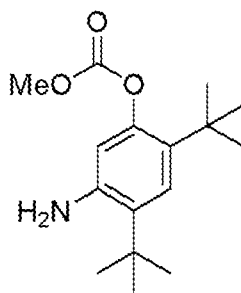
comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto 3:



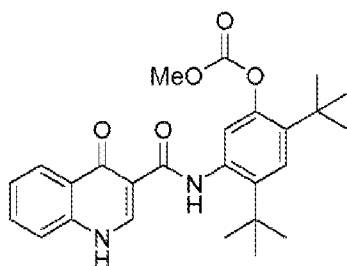
3

con el compuesto 4:



4

en presencia de T3P® y piridina usando 2-metil tetrahidrofurano como solvente para formar el compuesto 5



5

(b) hacer reaccionar el compuesto 5 con NaOMe/MeOH en 2-metil tetrahidrofurano para formar ivacaftor (compuesto 1).

I. DEFINICIONES

El término "CFTR", como se usa en la presente, significa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o una mutación del mismo capaz de ejercer una actividad reguladora.

El término "potenciador de CFTR", como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de canal de la proteína CFTR localizada en la superficie celular, lo que da como resultado una mejora del transporte de iones.

Los compuestos descritos en la presente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, como se ilustra de manera general más arriba, o como se ejemplifica en clases, subclases y especies particulares de la divulgación. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", tanto si va precedido del término "opcionalmente" como si no, se refiere a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado.

A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas en la presente divulgación son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de esta divulgación, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por tanto, estará claro para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contenga los átomos de deuterio indicados también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tengan átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de dichos isotopólogos en un compuesto de la presente divulgación dependerá de una serie de factores, incluyendo la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para elaborar el compuesto y la eficiencia de la incorporación de deuterio en los varios pasos de síntesis usados para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos en su

totalidad será menor del 49,9% del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de tales isotopólogos en su totalidad será menor del 47,5%, menor del 40%, menor del 32,5%, menor del 25%, menor del 17,5%, menor del 10%, menor del 5%, menor del 3%, menor del 1%, o menor del 0,5% del compuesto.

El término "isotópologo" se refiere a una especie cuya estructura química difiere de un compuesto específico de la presente divulgación únicamente en la composición isotópica del mismo. Además, a menos que se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en la presente incluyan compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de esta divulgación los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución del hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un ^{13}C o ^{14}C .

El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, preferiblemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en la presente.

El término "compuestos estables", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad de los compuestos durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en la presente (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratamiento de una enfermedad o afección que responda a agentes terapéuticos).

A lo largo de la divulgación, siempre que se haga referencia a "metilo" (Me) en una estructura que contenga un carbonato de carbometoxi (es decir, $-\text{OCO}_2\text{Me}$), puede sustituirse por grupos seleccionados entre "alifático", "heteroalifático", "heterocíclico", "haloalifático", "arilo" y "heteroarilo".

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente, significa un hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificado) o ramificado, sustituido o no sustituido que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o bicíclico completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de uno a veinte átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de uno a diez átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de uno a ocho átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen de uno a seis átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más los grupos alifáticos contienen de uno a cuatro átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_{3-8} o a un hidrocarburo bicíclico o tricíclico C_{8-14} que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene de tres a siete miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alqueno y alquino lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos, como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, decalina), cicloalquilo con puente como norbornilo o [2.2.2]bicyclo-octilo, o tricíclico con puente como adamantilo.

El término "heteroalifático", como se usa en la presente, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono se sustituyen independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico".

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" como se usa en la presente significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en la presente, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a la cadena principal de carbono a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halo. El término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I. Ejemplos de haloalifáticos incluyen $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2-$, o perhaloalquilo, tal como $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

El término "arilo" usado solo o como parte de una fracción mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en donde por lo menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" también se refiere a los sistemas de anillos heteroarilo definidos a continuación.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de una fracción mayor, como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en donde por lo menos un anillo del sistema es aromático, por lo menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes.

Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes.

El término "solvente alcohólico", como se usa en la presente, representa un solvente que es un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).

El término "solvente aprótico", como se usa en la presente, describe un solvente que carece de la capacidad de donar o intercambiar un protón.

El término "reacción de acoplamiento", como se usa en la presente, describe la reacción de un ácido carboxílico y una amina para formar un enlace amida.

El término "agente reductor", como se usa en la presente, describe un compuesto que dona un electrón a otra especie.

El término "alcoxiformilación", como se usa en la presente, describe la protección de un alcohol con un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ para formar un carbonato.

El término "agente halogenante", como se usa en la presente, describe un reactivo que sustituye uno o más enlaces C-H por un número correspondiente de enlaces C-X, donde X es un halógeno.

Ejemplos de grupos protectores útiles para ácidos carboxílicos son ésteres alquílicos sustituidos como 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, pivaloioximetilo, fenilacetoximetilo, triisopropilsilmetilo, cianometilo, acetol, fenacilo, ésteres fenacílicos sustituidos, 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, t-butilo, 3-metil-3-pentilo, dicitlopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, metalilo, cinamilo, fenilo, ésteres silílicos, ésteres bencílicos y bencílicos sustituidos, y ésteres de 2,6-dialquilfenilo como el pentafluorofenilo y el 2,6-dialquilfenilo. Otros grupos protectores útiles para los ácidos carboxílicos son los ésteres metílicos o etílicos.

Los métodos de adición (un proceso denominado generalmente "protección") y eliminación (un proceso denominado generalmente "desprotección") de tales grupos protectores de amina y ácido carboxílico son bien conocidos en la técnica y están disponibles, por ejemplo, en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994 y en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999).

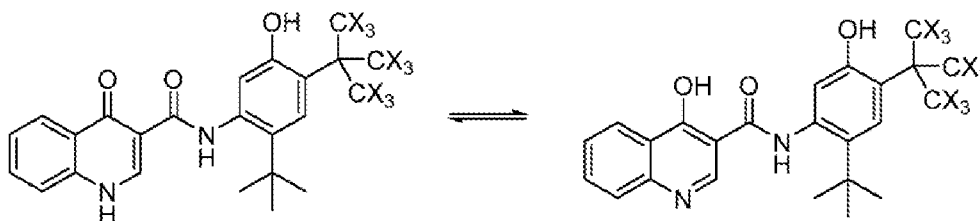
Ejemplos de solventes adecuados que pueden usarse en la presente divulgación son, entre otros, agua, metanol (MeOH), cloruro de metileno (CH_2Cl_2), acetonitrilo, N,N dimetilformamida (DMF), acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo (IPAc), acetato de terc-butilo (t-BuOAc), alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano (2-Me THF), metiletilcetona (MEK), terc-butanol, éter dietílico (Et_2O), metil terc-butil éter (MTBE), 1,4-dioxano y N-metilpirrolidona (NMP).

Ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados que pueden usarse en la presente divulgación son, entre otros, clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (HATU), tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetil-2-imidazolio, 1-H-benzotriazol-1-

[bis(dimetilamino)metileno]-5-clorohexafluorofosfato (HCTU), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, y anhídrido fosfónico 2-propano (T3P®).

Ejemplos de bases adecuadas que pueden usarse en esta divulgación son, entre otras, carbonato potásico (K_2CO_3), N-metilmorfolina (NMM), trietilamina (Et_3N ; TEA), diisopropiletilamina (i- Pr_2EtN ; DIPEA), piridina, hidróxido potásico (KOH), hidróxido sódico (NaOH) y metóxido sódico (NaOMe; $NaOCH_3$).

A menos que se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en la presente incluyan todas las formas isoméricas de la estructura, por ejemplo, geométricas (o conformacionales), como isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, las mezclas geométricas o conformacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación. Un compuesto de Fórmula 9 puede existir como tautómero:



Tautómeros de Fórmula 9

"D" y "d" se refieren ambas al deuterio. "Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros. "Terc" y "t-" se refieren cada uno a terciario.

"Sustituido con deuterio" o "deuteración" se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por un número correspondiente de átomos de deuterio. "Deuterado" se refiere a un compuesto que ha sufrido una sustitución con deuterio.

La divulgación también proporciona procesos para preparar sales de los compuestos de la divulgación.

Una sal de un compuesto de la presente divulgación se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, como un ácido carboxílico o un grupo funcional fenólico. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de los humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal no tóxica que, al ser administrada a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente divulgación. Un "contraíon farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras administrarla a un receptor.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, buti-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, y preferiblemente las formadas con ácidos orgánicos como el ácido maleico.

Se reconocerá que en un compuesto sintetizado se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Así, una preparación de ivacaftor

contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos estables de hidrógeno y carbono naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e irrelevante en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta divulgación. Véase, por ejemplo, Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

En los compuestos de esta divulgación, se entiende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. También a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es por lo menos 3000 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es del 0,015% (es decir, por lo menos un 45% de incorporación de deuterio).

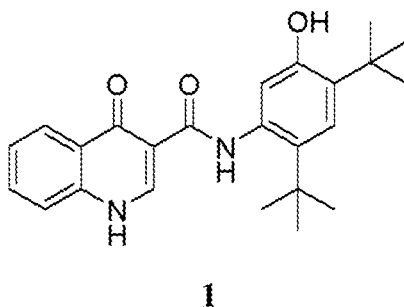
El porcentaje de enriquecimiento isotópico para cada deuterio designado es de por lo menos el 90%.

El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. En otras realizaciones, un compuesto de la presente divulgación tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

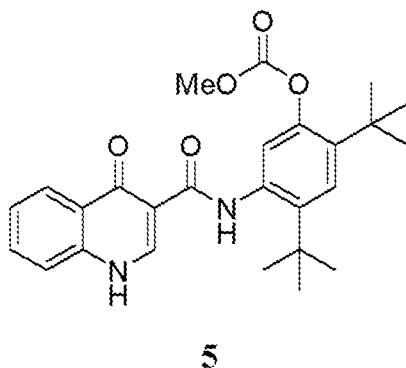
El porcentaje de enriquecimiento isotópico para cada deuterio designado puede ser por lo menos del 90%.

La invención está definida por las reivindicaciones y se refiere a un proceso para preparar el Compuesto 11A. El Compuesto 11A y el proceso de la invención pueden ser útiles para la síntesis de ivacaftor o sales farmacéuticamente aceptables de ivacaftor. El ivacaftor o las sales farmacéuticamente aceptables de ivacaftor pueden usarse como potenciadores de CFTR.

La divulgación describe un proceso para preparar ivacaftor (compuesto 1):



que comprende convertir el compuesto 5:



en ivacaftor (compuesto 1).

En algunas realizaciones, la conversión del compuesto 5 en el compuesto 1 se lleva a cabo en presencia de

una base y un solvente alcohólico.

En algunas realizaciones, la base se selecciona entre NaOH, KOH y NaOMe.

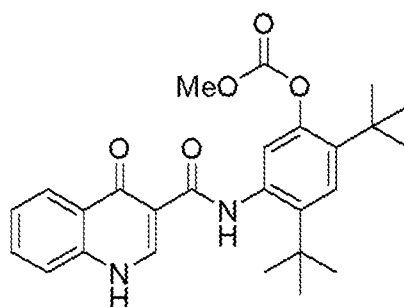
En algunas realizaciones, la base es NaOMe.

En algunas realizaciones, el solvente alcohólico es metanol.

En algunas realizaciones, la conversión se lleva a cabo en presencia de un solvente aprótico.

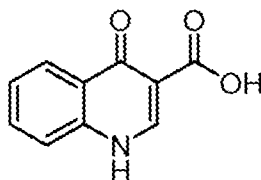
En algunas realizaciones, el solvente aprótico es 2-metil tetrahidrofurano.

La divulgación describe además un proceso para la preparación del compuesto **5**:



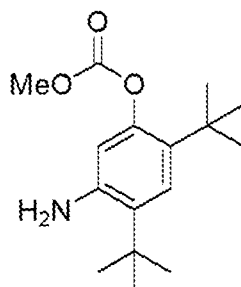
5

que comprende hacer reaccionar el compuesto **3**:



3

con el compuesto **4**:



4

para formar el compuesto **5**.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto **3** con el compuesto **4** se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento.

En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento se selecciona entre tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetil-2-imidazolio, HBTU, HCTU, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, HATU, HOBT/EDC y T3P®.

En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es T3P®.

En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de una base.

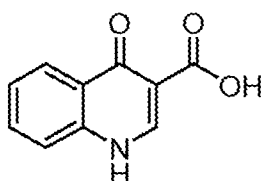
5 En algunas realizaciones, la base se selecciona entre K_2CO_3 , Et_3N , NMM, piridina y DIPEA.

En algunas realizaciones, la base es piridina.

10 En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un solvente.

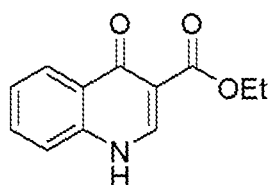
En algunas realizaciones, el solvente es 2-metiltetrahidrofurano.

La divulgación describe además un proceso para la preparación del compuesto **3**:



3

25 que comprende convertir el compuesto **10**:



10

en el compuesto **3**.

40 En alguna realización, la conversión del compuesto **10** en el compuesto **3** se realiza en presencia de una base.

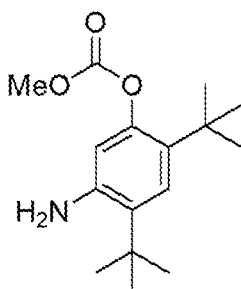
En algunas realizaciones, la base se selecciona entre NaOH, KOH y NaOMe.

45 En algunas realizaciones, la base es NaOMe.

En algunas realizaciones, la conversión se lleva a cabo en presencia de un ácido.

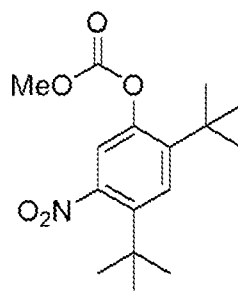
En algunas realizaciones, el ácido es HCl.

50 La divulgación describe además un proceso para la preparación del compuesto **4**:



4

65 que comprende convertir el compuesto **11A**:



11A

en el compuesto **4**.

En algunas realizaciones, la conversión del compuesto **11A** en el compuesto **4** se realiza en presencia de un agente reductor.

En algunas realizaciones, el agente reductor es H₂.

En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de metal de transición.

En algunas realizaciones, el catalizador de metal de transición es un catalizador de platino.

En algunas realizaciones, el catalizador de metal de transición es un catalizador de paladio.

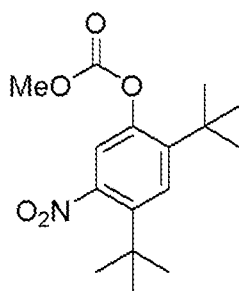
En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es paladio sobre carbono.

En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente.

En algunas realizaciones, el solvente es un alcohol.

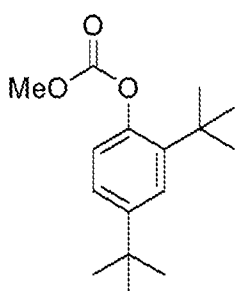
En algunas realizaciones, el alcohol es metanol.

La invención, que se define por las reivindicaciones, proporciona un proceso para la preparación del compuesto **11A**:



11A

que comprende convertir el compuesto **12**:



12

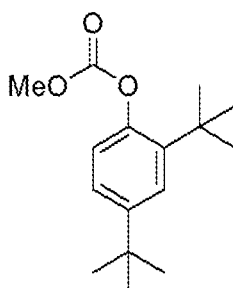
en el compuesto 11A.

La conversión del compuesto **12** en el compuesto **11A** se realiza en presencia de uno o más ácidos o sales, en donde los uno o más ácidos o sales son NaNO_3 y AlCl_3 .

En algunas realizaciones, la conversión se lleva a cabo en presencia de un solvente.

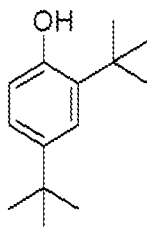
En algunas realizaciones, el solvente es CH_2Cl_2 .

La divulgación describe además un procedimiento para la preparación del compuesto **12**:



12

que comprende convertir el compuesto **13**:



13

en el compuesto **12**.

En algunas realizaciones, la conversión del compuesto **13** en el compuesto **12** se realiza con un agente alcoxiformilante.

En algunas realizaciones, el agente alcoxiformilante es cloroformiato de metilo.

En algunas realizaciones, la conversión se lleva a cabo en presencia de una base.

En algunas realizaciones, la base es una base orgánica.

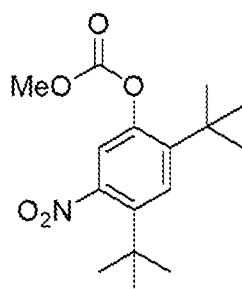
En algunas realizaciones, la base orgánica es Et_3N .

En algunas realizaciones, la conversión se lleva a cabo en presencia de un solvente.

En algunas realizaciones, el solvente es CH_2Cl_2 .

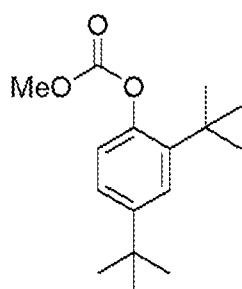
Una lista de realizaciones ejemplares incluye:

1. Un proceso para preparar el Compuesto **11A**:



11A

que comprende convertir el compuesto **12**



12

en el compuesto **11A** en presencia de NaNO_3 y AlCl_3 ,

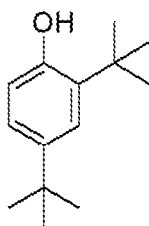
en donde el metilo (Me) del $-\text{CO}_2\text{Me}$ del compuesto **12** se sustituye opcionalmente por un grupo seleccionado entre alifático, heteroalifático, arilo y heteroarilo,

en donde "alifático" significa una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromática, que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula, e incluye grupos haloalifáticos; y en donde "heteroalifático" significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están sustituidos independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, que están sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, son cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos heterocíclicos que son sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo independientemente seleccionado.

2. El proceso de la realización 1, en donde la conversión se realiza en presencia de un solvente.

3. El proceso de la realización 2, en donde el solvente es CH_2Cl_2 .

4. El proceso de la realización 1, en donde el compuesto **12** se produce convirtiendo el compuesto **13**:



13

en el compuesto **12**.

5. El proceso de la realización 4, en donde la conversión del compuesto **13** en el compuesto **12** se realiza con un agente alcoxiformilante.

6. El proceso de la realización 5, en donde el agente alcoxiformilante es cloroformiato de metilo.

7. El proceso de la realización 4, en donde la conversión se realiza en presencia de una base.

8. El proceso de la realización 7, en donde la base es una base orgánica.

9. El proceso de la realización 8, en donde la base orgánica es DIPEA.

10. El proceso de la realización 4, en donde la conversión se realiza en presencia de un catalizador.

11. El proceso de la realización 10, en donde el catalizador es 4-dimetilaminopiridina.

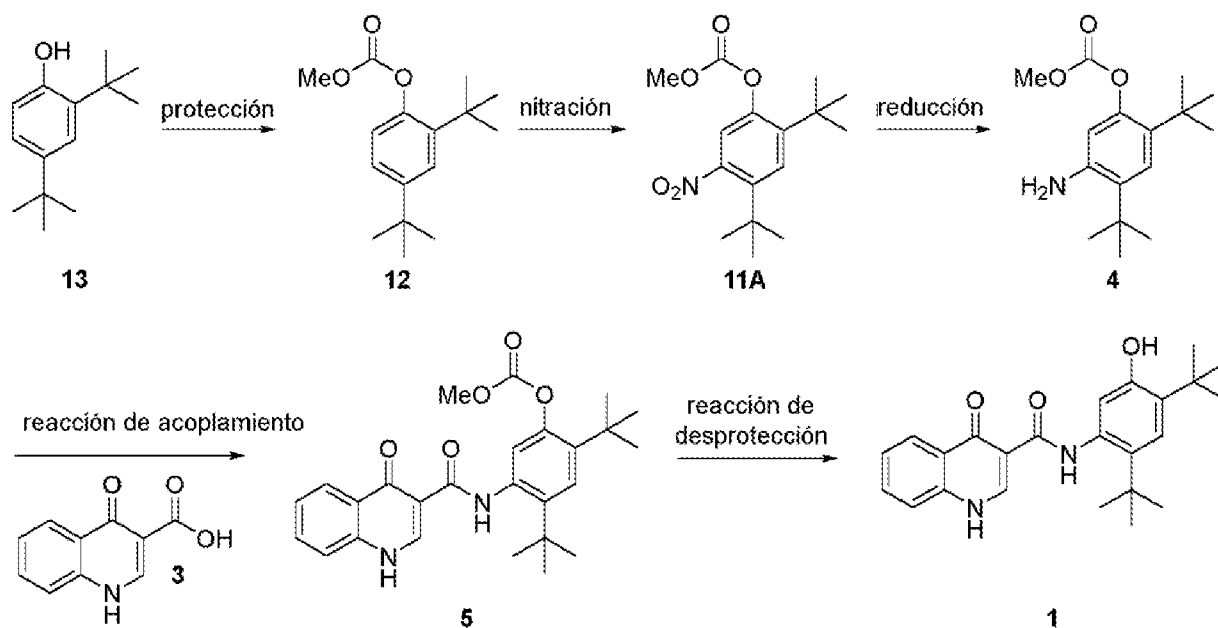
12. El proceso de la realización 4, en donde la conversión se realiza en presencia de un solvente.

13. El proceso de la realización 12, en donde el solvente es CH_2Cl_2 .

II. SÍNTESIS GENERAL

El compuesto **1** puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1



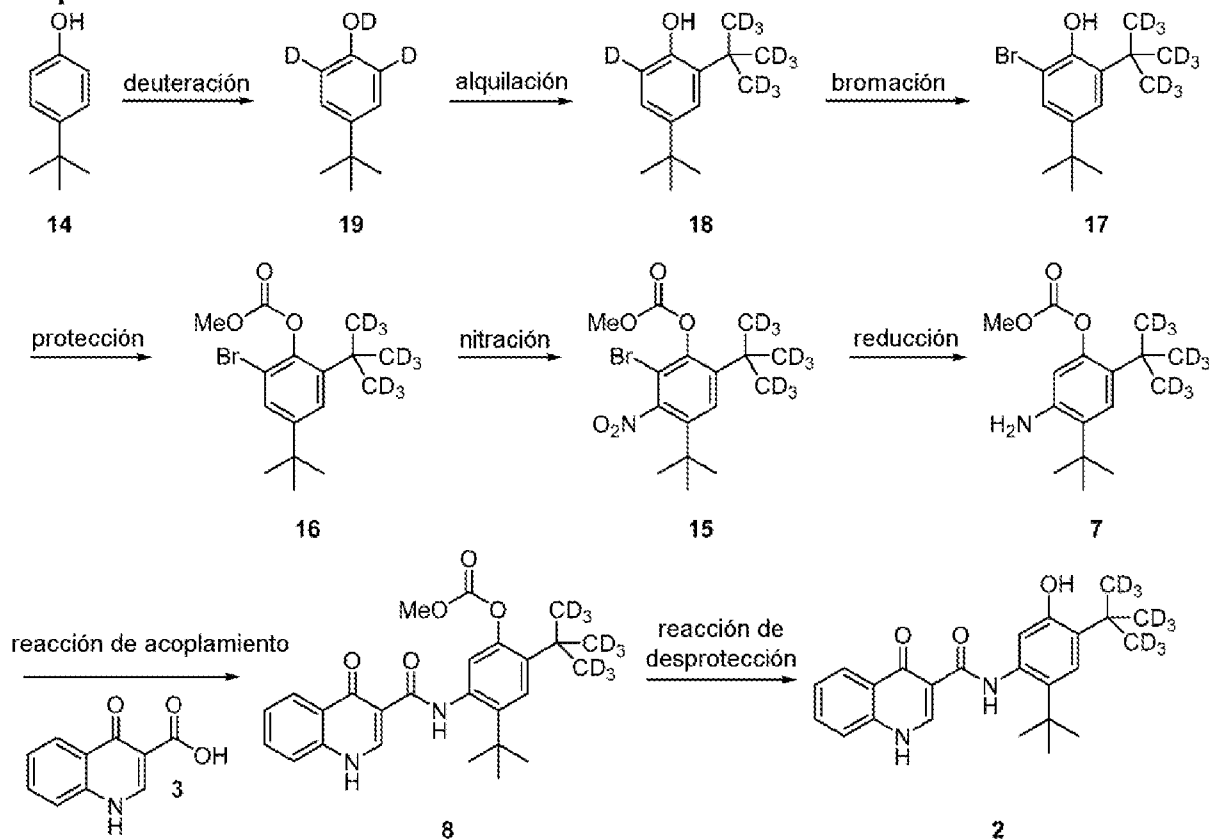
En algunas realizaciones, la divulgación se dirige a un proceso que comprende uno o más de los pasos siguientes:

- Reaccionar el compuesto **13** con un agente alcoxiformilante;
- Reaccionar el compuesto **12** con un agente nitrante;
- Reaccionar el compuesto **11A** con un agente reductor;
- Reaccionar el compuesto **4** con el compuesto **3**;
- Reaccionar el compuesto **5** con una base.

El compuesto **3** puede prepararse como se describe en la publicación de PCT N° WO 2010/108162.

El compuesto **2** puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2



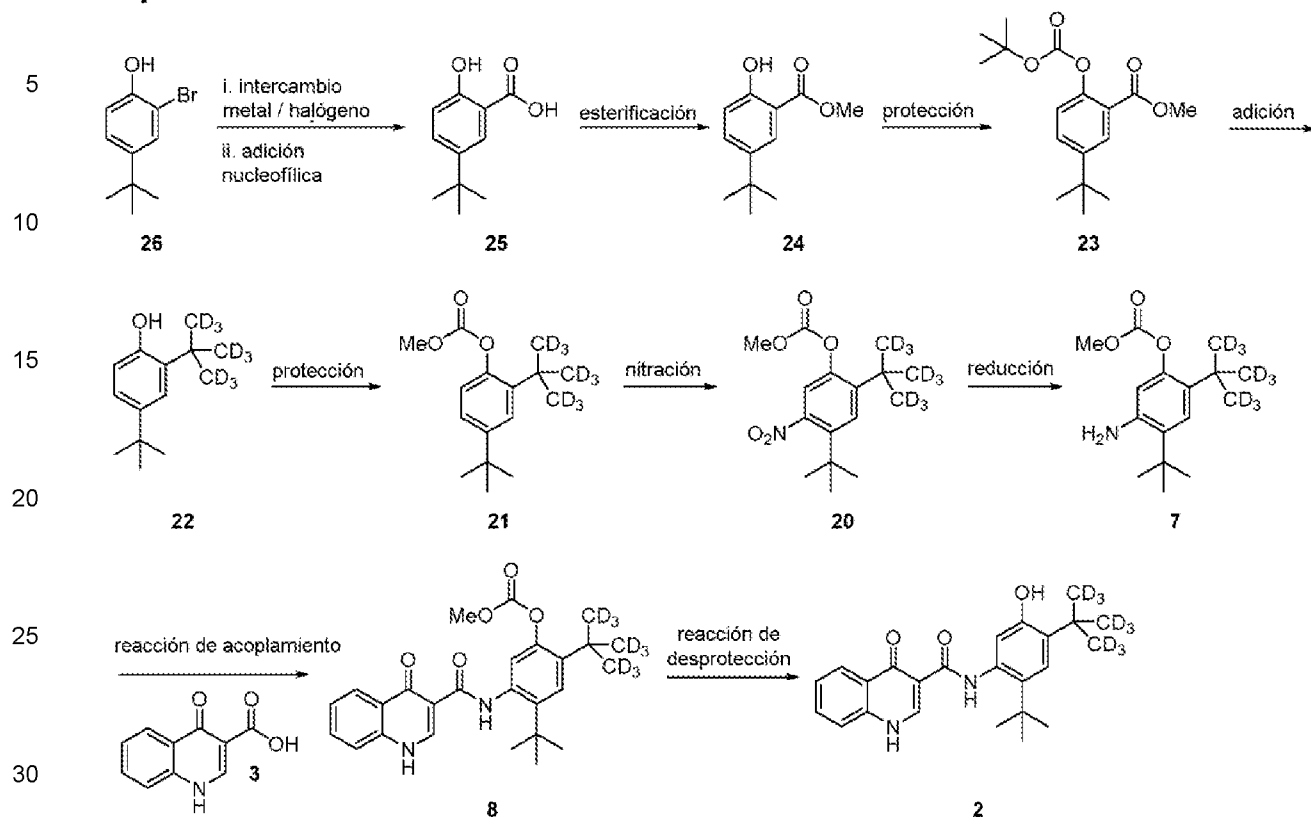
En una realización, la divulgación se dirige a un proceso que comprende uno o más de los pasos siguientes:

- Reaccionar el compuesto **14** con una fuente de deuterio;
- Reaccionar el compuesto **19** con una fuente de -C(CD₃)₃;
- Reaccionar el compuesto **18** con un agente bromante;
- Reaccionar el compuesto **17** con un agente alcoxiformilante;
- Reaccionar el compuesto **16** con un agente nitrante;
- Reaccionar el compuesto **15** con un agente reductor;
- Reaccionar el compuesto **7** con el compuesto **3**; y
- Reaccionar el compuesto **8** con una base.

El compuesto **3** puede prepararse como se divulga en la Publicación de PCT N° WO 2010/108162.

El compuesto **2** puede prepararse en donde cada D del grupo CD₃ tiene un enriquecimiento isotópico de por lo menos el 90%.

El compuesto **2** también puede prepararse como se indica en el Esquema 3.

Esquema 3

En una realización, la divulgación se dirige a un proceso que comprende uno o más de los pasos siguientes:

- Reaccionar el compuesto **26** con un metal para efectuar el intercambio metal/halógeno, y luego reaccionar el producto con un electrófilo apropiado;
- Someter el compuesto **25** a condiciones de reacción de esterificación;
- Reaccionar el compuesto **24** con un agente protector;
- Reaccionar el compuesto **23** con una fuente de $-C(CD_3)_3$;
- Reaccionar el compuesto **22** con un agente alcoxiformilante;
- Reaccionar el compuesto **21** con un agente nitrante;
- Reaccionar el compuesto **20** con un agente reductor.
- Reaccionar el compuesto **7** con el compuesto **3**; y
- Reaccionar el compuesto **8** con una base.

El compuesto **3** puede prepararse como se describe en la Publicación de PCT N° WO 2010/108162.

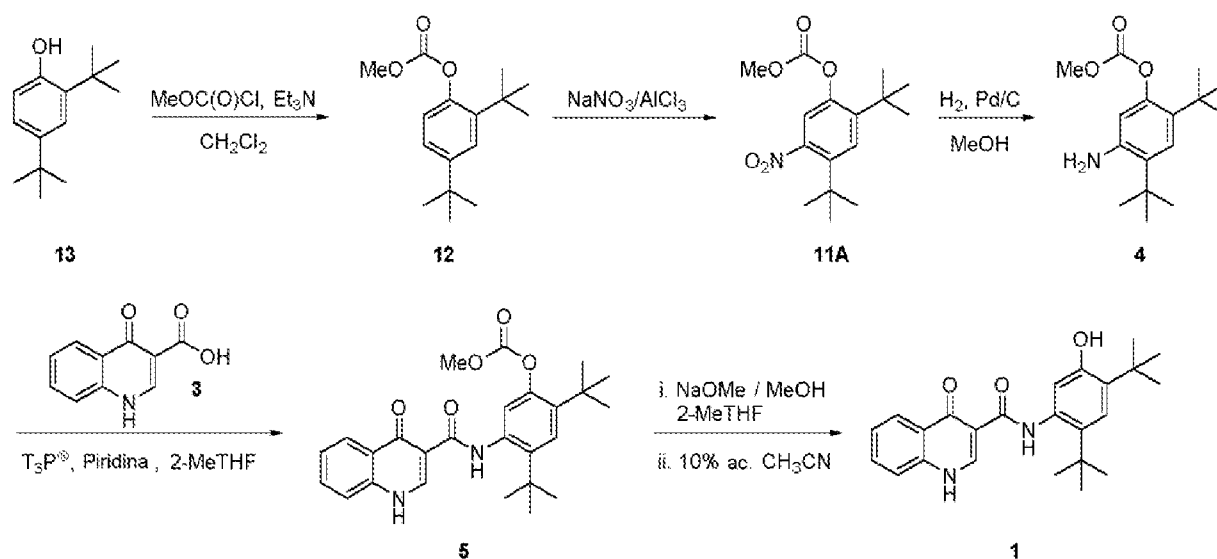
El compuesto **2** puede prepararse en donde cada D del grupo CD_3 tiene un enriquecimiento isotópico de por lo menos el 90%.

La síntesis de los compuestos **1** y **2** puede lograrse fácilmente mediante químicas sintéticas de capacidad ordinaria haciendo referencia a la Síntesis General y los Ejemplos divulgados en la presente.

Para que la divulgación descrita en la presente pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo para propósitos ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación de esta divulgación de ninguna manera.

III. EJEMPLOS**Ejemplo 1: Síntesis de N-(2,4-di-terc-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (1)**

A continuación se muestra el esquema general de la síntesis del compuesto **1** (que incorpora el proceso de la invención).



Los compuestos **12**, **4**, **5** y **1** pueden prepararse como se describe en la Publicación de PCT N° WO 2010/108162.

A continuación se muestra la investigación de un procedimiento para sintetizar el compuesto **11A**.

Investigación de las condiciones de reacción de nitración - Reacción de nitración del compuesto 12 con H_2SO_4 y $NaNO_3$ o KNO_3 para formar 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metil carbonato (11A)

Tabla 1

entrada	fuentes de $-NO_2$	ácido	pureza al final de la reacción ¹ (% 11A)	relación de nitración de 11A : 11B : 11C (no purificados)	rendimiento aislado (%)	pureza aislada (%)
1	HNO_3	H_2SO_4	21	47 : 39 : 14	37	73
2	HNO_3	H_2SO_4	17	41 : 41 : 17	--	--
3	KNO_3	H_2SO_4	18	43 : 40 : 17	--	--
4	KNO_3	H_2SO_4	17	41 : 43 : 16	--	--

¹ Pureza de HPLC de **11A** en la mezcla de la reacción una vez que se ha completado la reacción, antes de cualquier paso de procesamiento o aislamiento

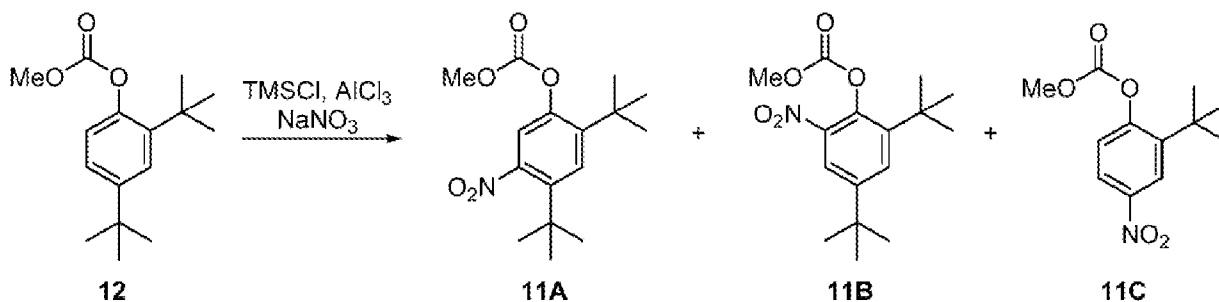
Procedimiento para la reacción de nitración (Tabla 1, entrada 1)

Se cargaron 100 ml de ácido sulfúrico al 96% en el reactor 1 y se enfriaron a 0° C. Se añadieron 50 g de 2,4-di-terc-butilfenilmetilcarbonato (**12**) sobre el ácido sulfúrico manteniendo la temperatura por debajo de 10° C. A continuación se enfrió el reactor a -5° C. En otro reactor (reactor 2) se cargaron 50 ml de ácido sulfúrico al 96% y 14,4 ml de ácido nítrico al 65%, y la mezcla resultante se enfrió hasta -5° C. El contenido del reactor 2 se añadió al reactor 1 manteniendo la temperatura por debajo de 0° C. La mezcla se agitó a 0/-5° C durante 4 horas. El producto bruto de la reacción se inactivó añadiéndolo lentamente sobre una mezcla formada por 200 ml de DCM y 353 ml de agua a 0° C. A continuación, la mezcla se calentó a 20° C y se agitó durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con 100 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron primero con 123 ml de agua y después con 160 ml de una solución de cloruro sódico al 13% en agua. La solución orgánica resultante se concentró al vacío a 55 ml

para obtener un aceite que precipitó. El sólido se disolvió con 155 ml de metanol a 65° C. La solución se destiló a presión atmosférica hasta 155 ml. Se añadieron 20 ml de metanol y la solución se enfrió a 25/30° C en 2 horas y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 11,5 ml de metanol para proporcionar 24,06 g de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metil carbonato (11A) como un sólido húmedo con un 10,6% de metanol. Rendimiento: 37% Pureza HPLC: 73%.

Investigación de las condiciones de reacción de nitración - Reacción de nitración del compuesto 12 con trimetilsilicloruro, $AlCl_3$ y KNO_3 para formar 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metil carbonato (11A)

Tabla 2



entrada	KNO_3 (equiv)	TMSCl (equiv)	$AlCl_3$ (equiv)	T (°C)	pureza al final de la reacción ¹ (% 11A)	relación de nitración de 11A: 11B: 11C (no purificados)
1	1.5	2.0	3.0	0	55	85 : 5 : 10
2	1.5	2.0	3.0	0	43	82 : 4 : 14
3	1.5	2.0	3.0	0	57	89 : 6 : 4
4	1.1	2.5	3.3	0	47	87 : 9 : 4
5	1.1	2.5	3.3	20	42	64 : 30 : 6
6	1.1	2.5	4.5	20	36	88 : 0 : 12
7	1.2	2.0	3.0	0	46	66 : 34 : 0
8	1.5	2.0	3.0	-15	53	91 : 6 : 3
9	1.5	2.0	3.0 ²	-15	21	48 : 46 : 6

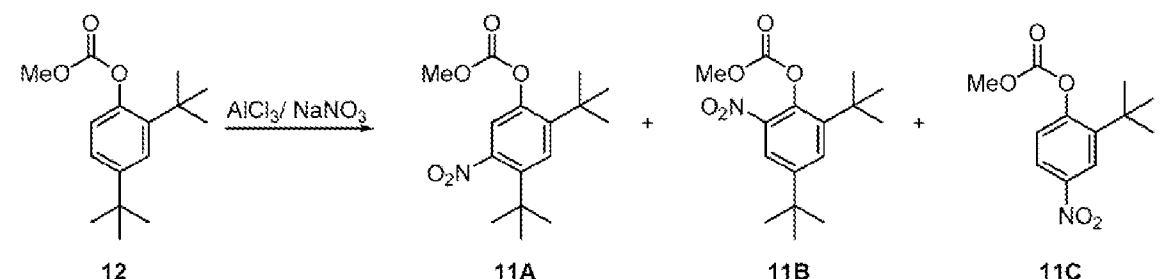
¹ Pureza de HPLC de 11A en la mezcla de la reacción una vez que se ha completado la reacción, antes de cualquier paso de procesamiento o aislamiento

Procedimiento para la reacción de nitración (Tabla 2, entrada 1)

Se cargaron 1,15 g de nitrato potásico y 14,6 ml de diclorometano en un reactor. La suspensión se enfrió a 0° C. Se añadieron 1,95 ml de clorometilsilano a 0° C y después 2,0 g de 2,4-di-terc-butilfenil metil carbonato (12) y 2 ml de diclorometano. Se añadieron lentamente 3,03 g de tricloruro de aluminio a 0° C y la mezcla se agitó a continuación a esta temperatura durante 20 horas. A continuación, la reacción se inactivó añadiendo 20 ml de agua y manteniendo la temperatura por debajo de 30° C. Se cargaron 15 ml de diclorometano y se calentó la mezcla hasta 25° C. Las dos fases y la fase acuosa se lavó con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de agua dos veces y la fase orgánica resultante se concentró hasta la sequedad para proporcionar 2,044 g (87,4%) de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metil carbonato (11A). Pureza HPLC: 55%.

Investigación de las condiciones de reacción de nitración - Reacción de nitración del compuesto 12 con $AlCl_3/NaNO_3$ para formar 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metil carbonato (11A)

Tabla 3



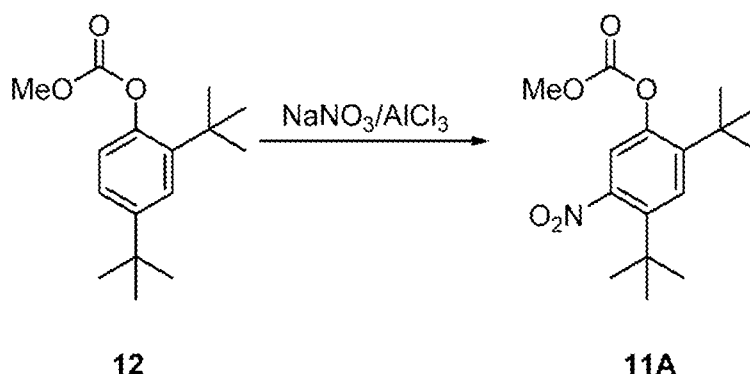
entrada	NaNO ₃ (equiv)	AlCl ₃ (equiv)	T (°C)	pureza al final de la reacción ¹ (% 11A)	relación de nitración de 11A: 11B: 11C (no purificados)	rendimiento aislado (%)	pureza aislada (%)
1	1.2	3.0	-15	88	96 : 3 : 1	87	99.3
2	1.2	3.0	-15	89	96 : 3 : 1	87	99.6

¹Pureza HPLC de 11A en la mezcla de la reacción una vez que se ha completado la reacción, antes de cualquier paso de procesamiento o aislamiento

Procedimiento para la reacción de nitración (Tabla 3, entrada 2)

Se cargaron 143,75 g de tricloruro de aluminio y 789 ml de cloruro de metileno en un reactor de 1 litro. La mezcla se enfrió a 0° C y se añadieron 36,65 g de nitrato sódico. El producto bruto de la reacción se agitó a 0° C durante 3 horas. A continuación se enfrió el reactor a -20° C y se añadieron 95 g de 2,4-di-terc-butilfenil metil carbonato (**12**) disueltos en 76 ml de cloruro de metileno mientras se mantenía la temperatura a -15° C. A continuación, la mezcla se agitó durante veinte horas a -15° C. En otro reactor se cargaron 665 ml de ácido clorhídrico 2M y se enfriaron a 3° C, a continuación el producto bruto de la reacción se inactivó lentamente sobre la solución clorhídrica a 10° C. La mezcla se calentó hasta 20° C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura antes de separar ambas capas. La fase acuosa se lavó con 190 ml de cloruro de metileno que se combinaron con la fase orgánica inicial. Las dos fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con 510 ml de solución de cloruro sódico que contenía 475 ml de agua y 95 g de cloruro sódico cada una. La fase orgánica resultante se concentró al vacío hasta 190 ml y a continuación se añadieron 618 ml de metanol. La mezcla se concentró de nuevo hasta un volumen final de 570 ml y se calentó a 64° C. Se añadieron 190 ml de metanol a la mezcla mientras se mantenía a 64° C para obtener la disolución completa de los sólidos. A continuación, la mezcla se enfrió a 55° C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Posteriormente se enfrió a 2° C en 2 horas y se agitó a esta temperatura durante 2 horas más antes de filtrar el sólido. La torta húmeda se lavó dos veces con 47,5 ml de metanol frío y los sólidos húmedos se secaron a 45° C al vacío para proporcionar 96,15 g (86,5%) de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metil carbonato (**11A**). Pureza HPLC: 99,6%.

Síntesis de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metil carbonato (**11A**)



Se cargó cloruro de metileno (3091 L) en un reactor y se enfrió a -5 - 5° C, después se añadieron tricloruro de aluminio (564 kg) y nitrato de sodio (144 kg). La mezcla se agitó a -1 - 5° C durante no menos de 3 horas y después se enfrió de nuevo a -20 - -12° C. Se añadió una solución de 2,4-di-terc-butilfenil metil carbonato (373 kg) en cloruro de metileno (300 L) mientras se mantenía la temperatura a -20 - -12° C. Después de la adición, la mezcla se mantuvo a -21 - -15° C. La reacción se consideró completa cuando el área del pico del 2,4-di-terc-butilfenil metil carbonato era menor del 4,5%.

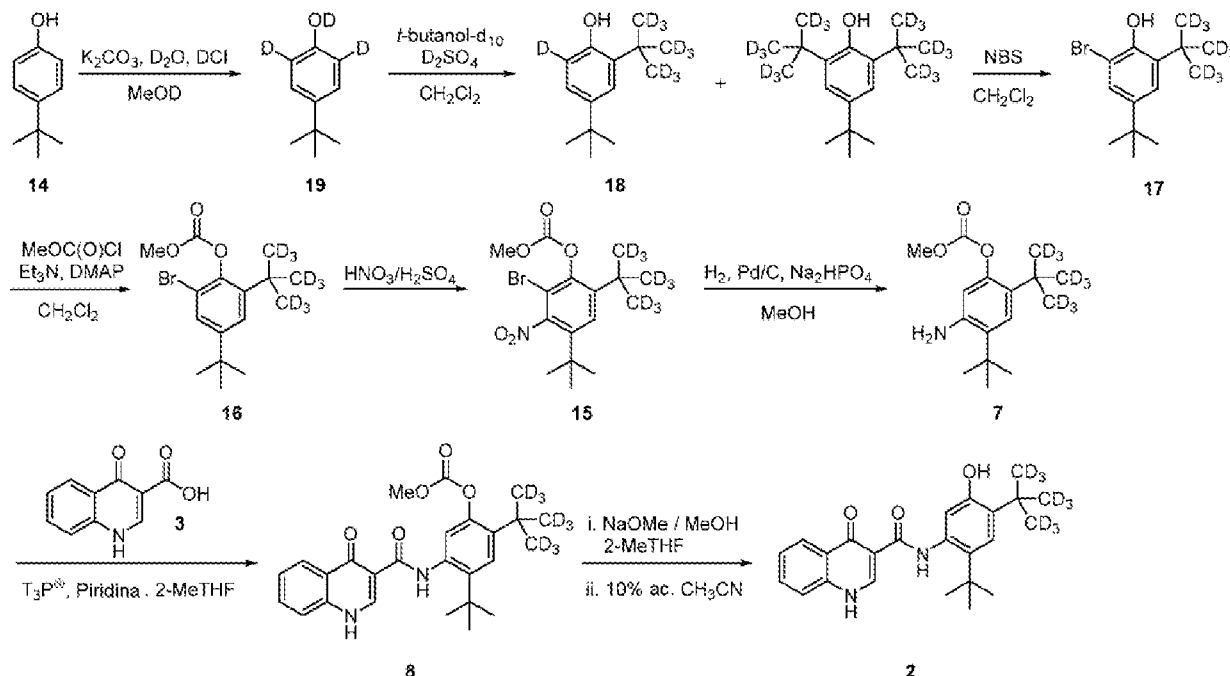
En otro reactor se preparó una solución de ácido clorhídrico 2N (526 kg de HCl concentrado en 1864 L de agua) y se enfrió a $0 \pm 5^\circ \text{C}$. La mezcla de la reacción se añadió luego lentamente a la solución clorhídrica a no más de 20°C para inactivar la reacción. La temperatura de la mezcla se calentó hasta $15 - 21^\circ \text{C}$ y se agitó durante 1 hora antes de separar ambas capas. La fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (745 L, 2,0 vol) entre 15 y 21°C . La fase orgánica combinada se lavó tres veces con solución acuosa de cloruro sódico al 16,7% (preparada por disolución de NaCl (298 kg) en agua (1491 L) entre 15 y 21°C). La fase orgánica resultante se concentró hasta 746 L a no más de 45°C , y se añadió metanol (3169 L). La mezcla resultante se concentró hasta 2237 L a no más de 65°C y a continuación se añadió metanol (373 L). La mezcla se concentró de nuevo hasta 2237 L a no más de 65°C y, a continuación, se calentó a reflujo ($\sim 65^\circ \text{C}$) para disolver los sólidos presentes. Si aún quedaba algún sólido presente, se añadió metanol (373 L) manteniendo la temperatura a reflujo. Este procedimiento se repitió hasta que se hubieron disuelto todos los sólidos. En este punto, la solución se enfrió a $45 - 55^\circ \text{C}$ hasta que se observó cristalización y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. La lechada resultante se enfrió a $-5 - 5^\circ \text{C}$ en 2-5 horas y se agitó a esta temperatura durante una hora adicional antes de la filtración. La torta de filtración se lavó dos veces con metanol frío (298 L).

Se cargaron en un reactor el producto bruto (402 kg), cloruro de metileno (804 L) y metanol (804 L). La mezcla se calentó a $40 - 45^\circ \text{C}$ hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto por completo. La solución se trató con carbón activado durante no menos de 1 hora a $40 - 45^\circ \text{C}$. Después de la filtración, se añadió metanol (804 L). La solución se concentró a 804 L al vacío a no más de 45°C . Se añadió metanol (804 L) y la lechada resultante se concentró a 804 L en vacío a no más de 45°C . Se añadió de nuevo metanol (804 L). La lechada se enfrió a $-10 - 0^\circ \text{C}$ en 2-5 horas y después se agitó a esta temperatura durante un mínimo de 3 horas antes de la filtración. La torta de filtración se lavó dos veces con metanol frío (402 L).

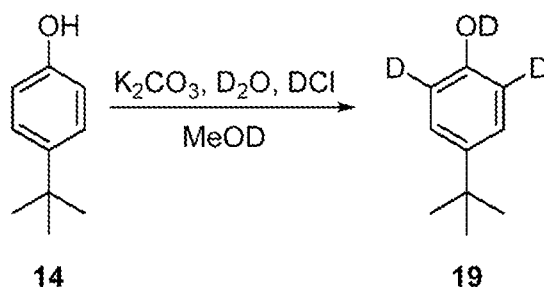
La torta húmeda se secó a no más de 50°C al vacío hasta que los contenidos residuales de metanol y cloruro de metileno fueron inferiores a 5000 ppm. Se obtuvo un sólido amarillo claro, 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metil carbonato (11A) (364,9 kg, 99,9% de pureza medida por análisis HPLC) con un 83,6% de rendimiento.

Ejemplo de referencia 2: N-(2-(terc-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (2)

A continuación se muestra el esquema general de la síntesis del compuesto 2, seguido del procedimiento para la síntesis de cada producto intermedio.

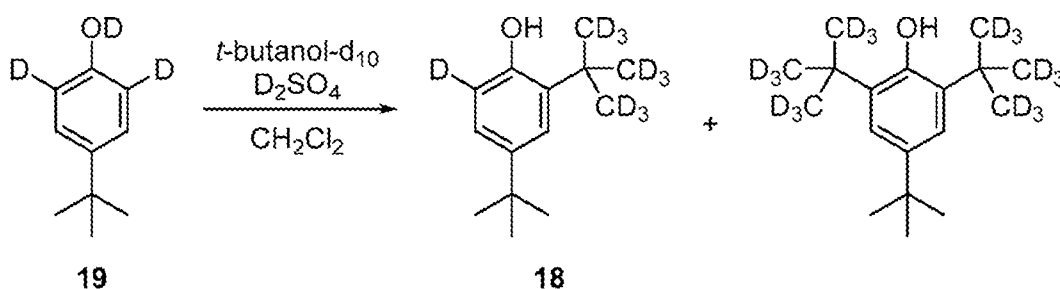


Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)fen-2,6-d2-ol-d (19)



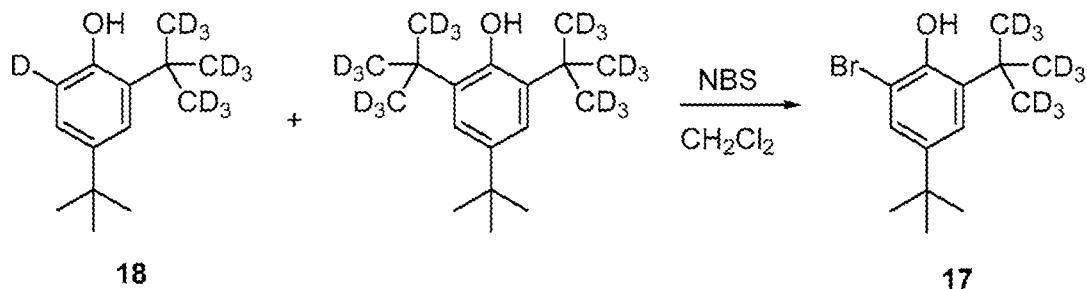
En un matraz de fondo redondo de 5 L equipado con agitador superior se cargó 4-*tert*-butilfenol (14, 503,2 g), K_2CO_3 (46,3 g), D_2O (1949 g, 1761 ml, 3,5 vol) y MeOD (409 g, 503 ml, 1,0 vol). La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se envejeció a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se tomaron muestras para determinar la conversión (% de incorporación de D). La reacción se enfrió a 5° C y se añadió solución de DCl al 35% (90 g, 71,2 ml). La mezcla de la reacción se envejeció a 5° C durante 2 horas. La lechada resultante se filtró y la torta se lavó con D_2O (836 g, 755 ml, 1,5 vol). Este proceso se repitió hasta alcanzar el % de incorporación de D deseado (normalmente se necesitan dos intercambios). La torta húmeda se seca en un horno de vacío con purga de nitrógeno a 40° C hasta obtener un peso constante. El rendimiento del 4-(*tert*-butil)fen-2,6-d₂-ol-d (19) es de 506 g de un sólido blanco (98%) con una pureza del 99,6% y un % de incorporación de D del 99,3%.

Procedimiento para la síntesis de 4-(*tert*-butil)-2-(2-(*metil*-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fen-6-d-ol-d y 4-(*tert*-butil)-2,6-bis(2-(*metil*-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fenol-d (18)



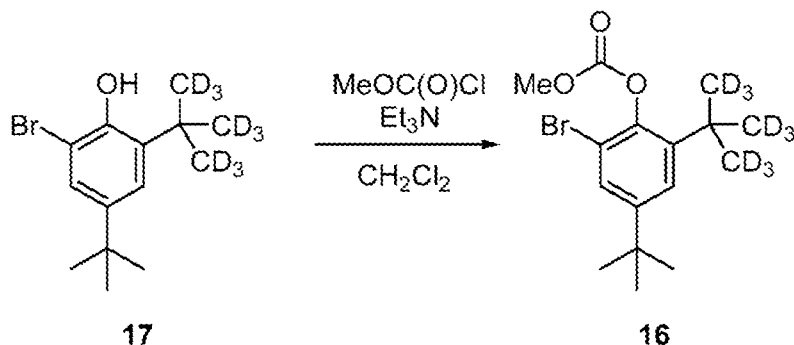
Se disolvió 4-(*tert*-butil)fen-2,6-d₂-ol-d (19) (101,8 g, 0,66 mol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (400 ml) en un reactor de 2 L. Se disolvió *tert*-butanol-d₁₀ (43,0 g, 0,51 mol, 0,77 equiv.) en CH_2Cl_2 (100 ml) en un matraz de 250 ml. La solución de *tert*-butanol-d₁₀ se cargó en el reactor de 2 L a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfrió a -5° C. Se cargó D_2SO_4 (51,1 g, 0,51 mol, 0,77 equiv.) gota a gota a través de un embudo de adición mientras se mantenía un intervalo de temperatura de -4 a -2° C. La mezcla de la reacción se agitó a -2° C durante 3-4 horas. Una vez se hubo completado la conversión, la reacción se inactivó añadiendo agua (28 ml) y se calentó hasta 18-20° C. La capa acuosa del fondo se drenó y se desechó. La capa de CH_2Cl_2 se trató con solución de NaHCO_3 ac. sat. (aproximadamente 200 ml), ajustando el pH a 6-8. En la mezcla se cargó solución de NaCl (sat.) (400 ml). La solución resultante se agitó durante 5 minutos, y se dejó reposar durante 5 min. La capa de CH_2Cl_2 inferior se drenó en un matraz de 1 L. La capa acuosa se desechó. La solución de CH_2Cl_2 se concentró hasta volumen mínimo y se cargó *n*-heptano (200 ml). La solución se concentró hasta volumen mínimo y se cargó *n*-heptano hasta un volumen final de 800 ml. Se cargó una solución de NaOH 0,5 N de 600 ml (6 vol) en el reactor y la mezcla resultante se agitó durante 5 min, y se dejó reposar durante por lo menos 5 min. La capa acuosa se drenó y se desechó. Se cargó una solución de NaOH 1,0 N de 300 ml (3 vol) en el reactor y la mezcla resultante se agitó durante 5 min, y se dejó reposar durante por lo menos 5 min. La capa acuosa se drenó y se desechó. Se cargó al reactor una solución de NaOH 1,0 N de 300 ml (3 vol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min, y se dejó reposar durante por lo menos 5 min. La capa acuosa se drenó y se desechó. La solución de *n*-heptano restante se concentró hasta la sequedad para obtener el producto deseado, 4-(*tert*-butil)-2-(2-(*metil*-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fen-6-d-ol-d (18) como un aceite transparente, 104,5 g, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Procedimiento para la síntesis de 2-bromo-4-(*tert*-butil)-6-(2-(*metil*-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fenol (17)



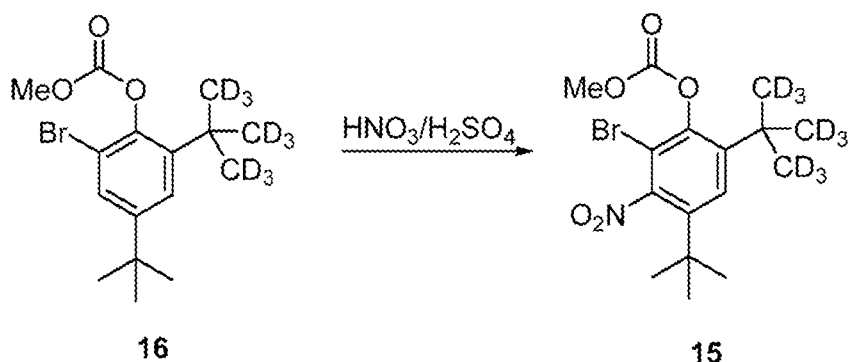
Se disolvió 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fen-6-d-ol-d (18) (100 g, 0,462 mol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (800 ml, 7 vol) en un reactor de 2 L y se agitó la solución. El lote se enfrió a $0 \pm 3^\circ \text{C}$. El lote se cargó por porciones de N-bromosuccinimida (84,4 g, 0,462 mol, 1,0 equiv) durante 30 min. El lote se agitó a $0 \pm 2^\circ \text{C}$ durante por lo menos 30 minutos. A continuación, el lote se calentó a $20 \pm 2^\circ \text{C}$ durante 2 horas y se agitó a $20 \pm 2^\circ \text{C}$ durante por lo menos 12 horas. Una vez se hubo completado la conversión, se cargó solución de NaHCO_3 sat. ac. (500 ml, 5 vol) y el lote se agitó durante por lo menos 10 minutos. Se detuvo la agitación para permitir que las fases se separaran durante por lo menos 5 minutos y se drenó la capa de CH_2Cl_2 , seguido de la eliminación de la capa acuosa. La capa de CH_2Cl_2 se volvió a cargar en el recipiente. Al lote se le cargó solución de bicarbonato de NaHCO_3 sat. ac. (500 ml, 5 vol), y el lote se agitó durante por lo menos 10 minutos. Se detuvo la agitación para permitir que las fases se separaran durante por lo menos 5 minutos y se drenó la capa de CH_2Cl_2 , seguido de la eliminación de la capa acuosa. La capa de CH_2Cl_2 se cargó de nuevo en el recipiente y se diluyó con CH_2Cl_2 adicional (300 ml, 3 vol). El lote se destiló (eliminación de 300 ml) y se comprobó por KF para conseguir la sequedad. La solución amarilla transparente resultante de 17 se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Procedimiento para la síntesis de 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (16)



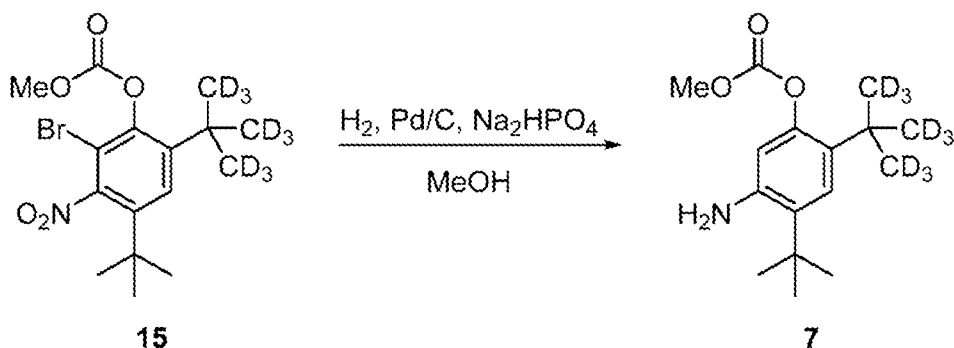
En un reactor limpio se cargó la solución de CH_2Cl_2 de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fen-6-d-ol-d (17) (136 g, 0,462 mol, 1,0 equiv.) seguido de CH_2Cl_2 adicional (130 ml, 1 vol), y esta solución se agitó. Al lote se le cargó 4-(dimetilamino)piridina (2,8 g, 0,023 mol, 0,05 equiv) y trietilamina (70,11 g, 0,693 mol, 1,5 equiv). El lote se enfrió a $0 \pm 3^\circ \text{C}$. Al lote se le cargó gota a gota clorocarbonato de metilo (48,0 g, 0,508 mol, 1,1 equiv) durante 40 minutos mientras se mantenía una temperatura del lote de $\leq 5^\circ \text{C}$. El lote se agitó a $3 \pm 2^\circ \text{C}$ durante por lo menos 30 minutos y después se calentó a $20 \pm 2^\circ \text{C}$ durante un periodo de una hora. Una vez se hubo completado la conversión, se cargó HCl 1N (400 ml, 3 vol). El lote se agitó durante por lo menos 10 minutos, y después se dejó que las capas se separasen durante por lo menos 5 minutos. Se drenó la capa orgánica inferior seguida de la capa acuosa (1ª capa acuosa). La capa orgánica se volvió a cargar en el reactor, junto con solución de HCl 1N (400 ml, 3 vol). El lote se agitó durante por lo menos 10 minutos y después se dejó que las capas se separasen durante por lo menos 5 minutos. Se drenó la capa orgánica inferior. La 1ª capa acuosa se cargó en el reactor, junto con CH_2Cl_2 (300 ml, 2,2 vol). El lote se agitó durante por lo menos 10 minutos y después se dejó que las capas se separaran durante por lo menos 5 minutos. Se drenó la capa orgánica inferior y se combinó con la 1ª capa orgánica, eliminando a continuación la capa acuosa. Se cargó el recipiente con el contenido de ambas capas orgánicas. Se cargó el reactor con agua (500 ml, 3,7 vol). El lote se agitó durante por lo menos 10 minutos y, a continuación, se dejó que las capas se separasen durante por lo menos 5 minutos. Se drenó la capa orgánica inferior, seguido de la capa acuosa. La capa orgánica se cargó de nuevo en el reactor, junto con CH_2Cl_2 (400 ml, 3 vol). El lote se destiló para eliminar 800 ml y se comprobó por KF para asegurar la sequedad. La solución amarilla transparente resultante de 16 se pasó al paso siguiente sin purificación adicional.

Procedimiento para la síntesis de 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-3-nitrofenil metil carbonato (15)



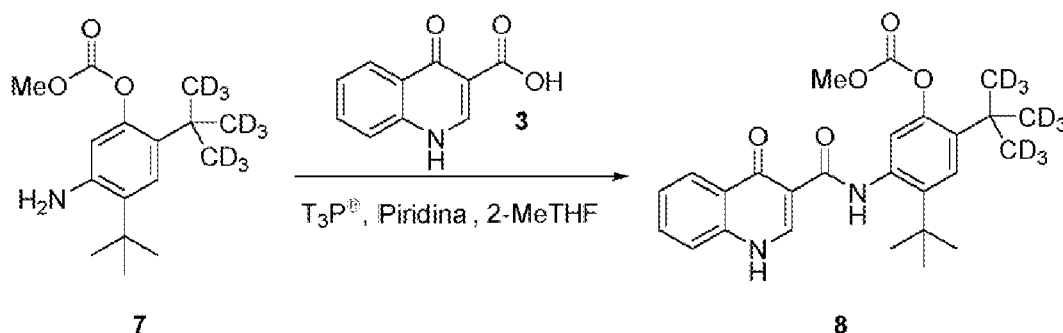
En un reactor se cargó 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (16) y a continuación se enfrió la solución hasta 0° C. Se cargó ácido sulfúrico (4,9 equiv) y ácido nítrico (100%, 2,0 equiv) mientras se mantenía una temperatura de no más de 5° C. La reacción se agitó a 0° C durante 2 horas hasta la conversión completa. A continuación, la reacción se inactivó con agua (8,8 vol) y se diluyó con CH₂Cl₂ (1,7 vol). Las capas se separaron y la capa acuosa superior se extrajo con CH₂Cl₂ (2,8 vol). Después de separar las capas, se combinaron las capas orgánicas, se devolvieron al reactor y se lavaron con bicarbonato sódico (7,4% p/p, 6,8 vol). Después de separar las capas, la capa orgánica se devolvió al reactor y se lavó con cloruro sódico (23% p/p, 3,8 vol). Después de separar las capas, la capa orgánica se devolvió al reactor y se concentró hasta volumen mínimo. Se cargó metanol (1,2 vol) y se concentró hasta el volumen mínimo. Se cargó metanol (1,7 vol), y la lechada se calentó a reflujo durante 30 minutos y luego se enfrió lentamente durante 4 horas hasta 5° C. El producto sólido (15) se filtró y la torta se lavó con metanol frío (1,0 vol). El 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-3-nitrofenil metil carbonato (15) sólido se secó al vacío a 40 - 50° C para proporcionar un sólido blanquecino, con una pureza del 99,9% y un 99% de incorporación de D.

Procedimiento para la síntesis de 5-amino-4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (7)



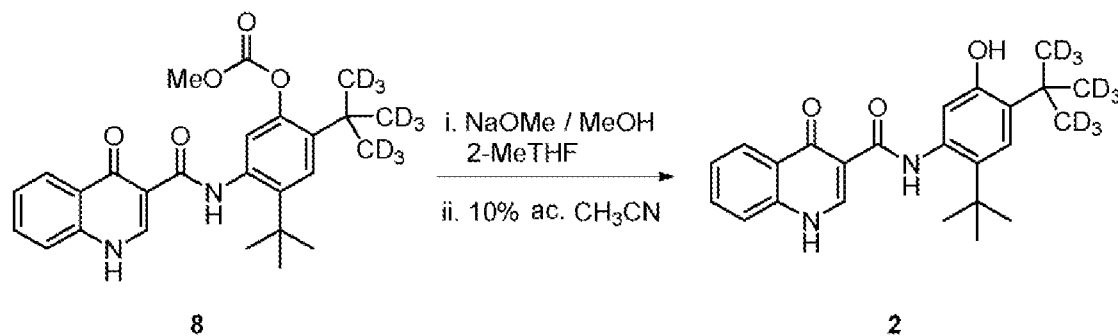
Cargar un 5% en peso (50 - 65% en peso húmedo, JM Tipo 37) de 5% de Pd/C en un reactor. Cargar (4,0 vol) de metanol. Cerrar el sistema. Purgar con N₂ (g) a 2,0 Bar. Activar con H₂ (g) a 2,0 Bar. Cargar el recipiente a 2,0 Bar con H₂ (g) a 25°C +/- 5°C. Agitar durante no menos de 2 horas manteniendo una temperatura de 25°C +/- 5°C. Ventilar y purgar con N₂ (g) a 2,0 Bar. Cargar el compuesto 15 (1,0 eq) en un reactor, junto con Na₂HPO₄ (2,3 eq). Cargar (11,0 vol) de metanol. Cerrar el sistema. Purgar con N₂ (g) a 2,0 Bar. Activar con H₂ (g) a 2,0 Bar. Cargar el recipiente a 2,0 Bar con H₂ (g) a 25°C +/- 5°C. Agitar durante aproximadamente 24 horas manteniendo la temperatura de reacción a 25°C +/- 5°C. Una vez completada la conversión, diluir la mezcla de la reacción añadiendo 7,7 vol de MeOH. Calentar la mezcla de la reacción a 35,0°C +/- 5°C. Filtrar el catalizador y el Na₂HPO₄. Lavar el reactor y la torta de filtración con metanol (4,0 vol), y filtrar, combinando con el filtrado inicial. Comprobar el contenido de Pd y, si es necesario, realizar el tratamiento con resina (tratamiento con resina es: Cargar resina SPM-32 (5% en peso). Agitar la solución tratada con resina durante no menos de 3 horas a 35,0°C +/- 5°C. Filtrar la resina. Lavar el reactor y la torta de filtración con metanol (2,0 vol), y filtrar, combinando con el filtrado inicial). Cargar carbón activo Norit CASP (3% en peso). Agitar durante no menos de 3 horas a 35,0°C +/- 5°C. Filtrar el carbón activo. Lavar el reactor y la torta de filtración con metanol (2,0 vol) y filtrar, combinando con el filtrado inicial. Destilar al vacío a no más de 50°C a 8,0 vol. Cargar agua (2,0 vol) manteniendo una temperatura de 45°C +/- 5°C. Enfriar la lechada resultante a 0°C +/- 5°C durante 2 horas. Mantener y agitar la suspensión a 0°C +/- 5°C durante no menos de 1 hora. Filtrar y lavar la torta con 2,0 volúmenes de Metanol / Agua (8:2) a 0°C +/- 5°C. Secar el 5-amino-4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (7) al vacío a no más de 40°C para dar un rendimiento de un sólido blanco, con >99,5% de pureza.

Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-5-(4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamido)fenil metil carbonato (8)



El procedimiento para la conversión del compuesto 7 en el compuesto 8 puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para el compuesto 5.

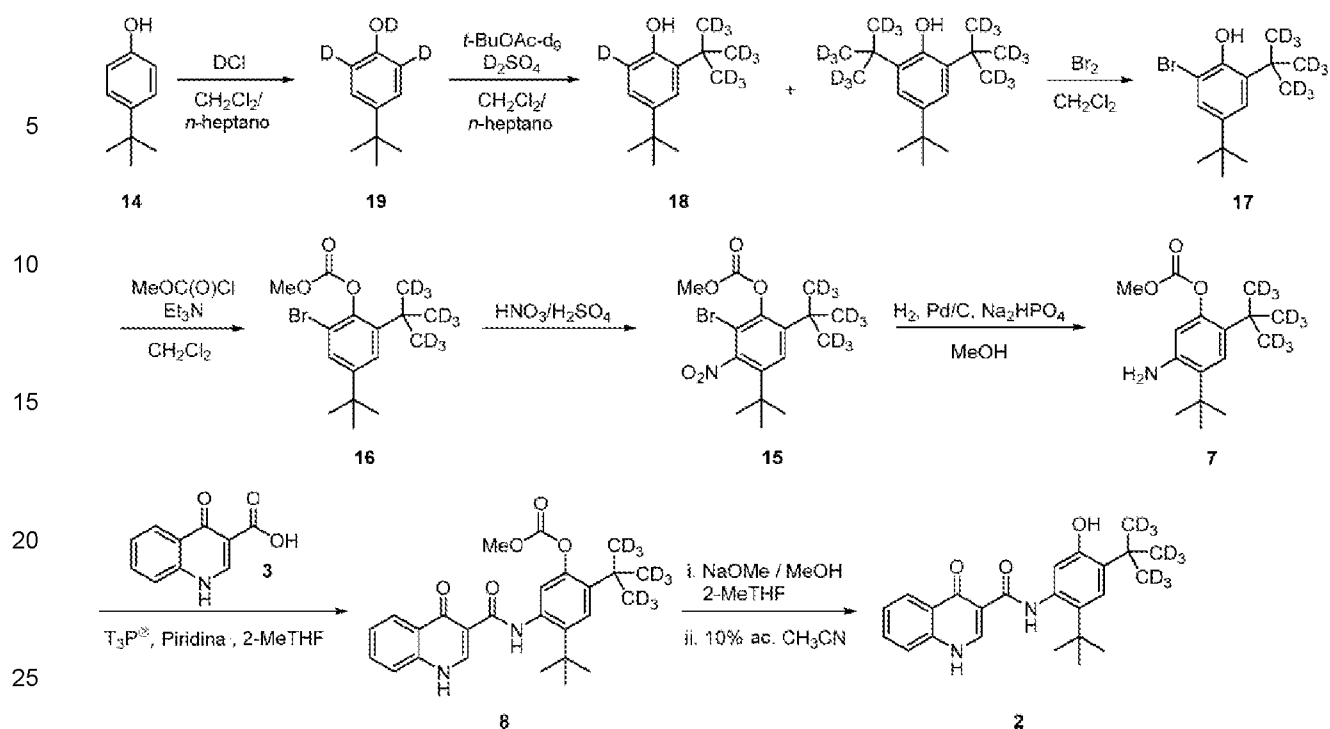
Procedimiento para la síntesis de N-(2-(terc-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (2)



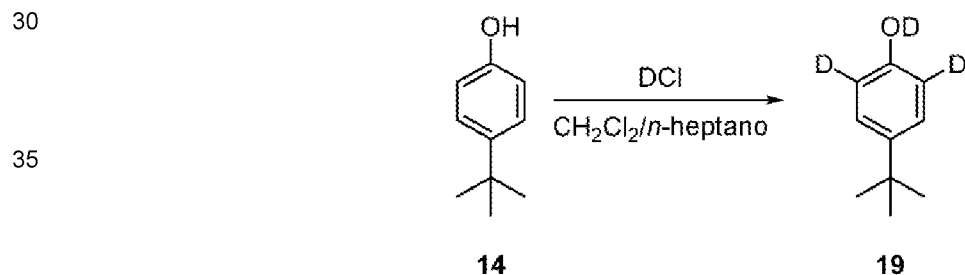
El procedimiento para la conversión del compuesto 8 en el compuesto 2 puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para la síntesis del compuesto 1.

Ejemplo de referencia 3: Síntesis de 5-amino-4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (7)

A continuación se muestra un esquema global alternativo de la síntesis del compuesto 7, seguido del procedimiento para la síntesis de cada producto intermedio sintético.

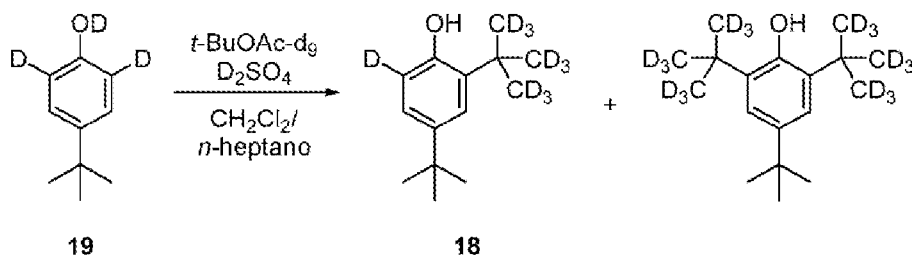


Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)fen-2,6-d2-ol-d (19)



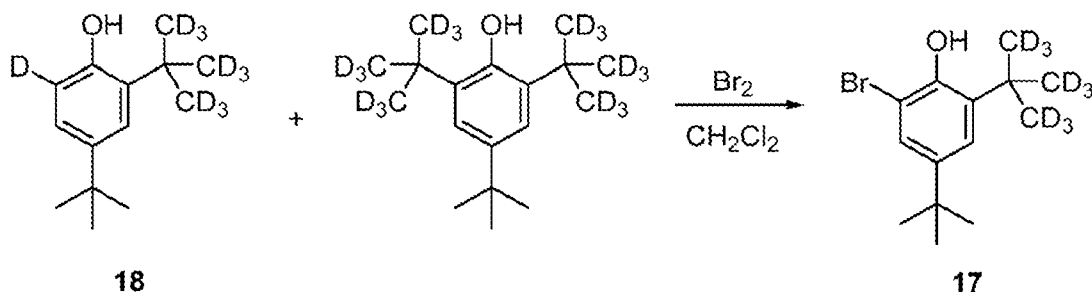
En un reactor limpio y seco de 500 ml se cargó 4-terc-butilfenol (**14**) (24,6 g, 0,162 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (64 ml, 2,6 vol) y heptano (64 ml, 2,6 vol), y esta mezcla se calentó a 25° C y se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. En esta solución se cargó cloruro de deuterio (35% p/p en óxido de deuterio, 25 ml, 1,0 vol), y esta mezcla se agitó durante por lo menos 3,5 horas. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran, y después se drenó la capa acuosa (fondo) del reactor. En el reactor se cargó cloruro de deuterio (35% p/p en óxido de deuterio, 25 ml, 1,0 vol), y esta mezcla se agitó durante por lo menos 3,5 horas. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran, y después se drenó la capa acuosa (fondo) del reactor. En el reactor se cargó cloruro de deuterio (35% p/p en óxido de deuterio, 25 ml, 1,0 vol), y esta mezcla se agitó durante por lo menos 3,5 horas. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran, y luego se drenó la capa acuosa (fondo) del reactor. Se tomaron muestras de la solución resultante y se confirmó que contenía por lo menos un 99% del producto de incorporación de deuterio deseado 4-(terc-butil)fen-2,6-d2-ol-d (**19**) con respecto al material de partida 4-terc-butil fenol. La solución en el reactor se llevó al paso siguiente descrito a continuación.

Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3- d6)fen-6-d-ol (18)



A la solución de cloruro de metileno que contenía la mezcla de la reacción de 4-(terc-butil)fen-2,6-d₂-ol-d (19) se cargó CH₂Cl₂ (125 ml, 5 vol). Se destilaron del reactor aproximadamente 125 ml de la solución de reacción usando un cabezal de destilación y calentando el reactor a 60° C. En el reactor se cargó CH₂Cl₂ (125 ml, 5 vol). A continuación, se destilaron aproximadamente 100 ml de la solución de reacción del reactor, y en este momento se tomaron muestras de la solución para confirmar que el contenido de agua (KF) era menor de 300 ppm y determinar el contenido de CH₂Cl₂ y heptano. Después de medir el volumen del lote, se cargó CH₂Cl₂ (8 ml, 0,24 vol) para ajustar el contenido total de CH₂Cl₂ a 3 vol y se cargó heptano (68 ml, 2,8 vol) para ajustar el contenido de heptano a 4,5 vol. En la solución se cargó acetato de terc-butilo-d₉ (30,2 g, 1,46 equiv), y la solución resultante se enfrió a 0° C. En la solución se cargó ácido sulfúrico-d₂ (8,12 g, 0,49 equiv) durante por lo menos 15 min, y la solución se agitó durante 2 horas manteniendo la temperatura a 0-5° C. Transcurrido este tiempo, la temperatura se ajustó para aumentarla hasta 20° C durante dos horas y la solución se agitó durante otras 14 horas. Se tomaron muestras de la solución para confirmar que el 4-terc-butilfenol (14) o el 4-(terc-butil)fen-2,6-d₂-ol-d (19) estaban presentes en menos del 3%. En el reactor se cargó CH₂Cl₂ (58 ml, 2,4 vol) y heptano (90 ml, 3,7 vol), y la solución se enfrió a 0-5° C antes de cargar agua (125 ml, 5 vol). La mezcla se agitó durante 15 min antes de detener la agitación y dejar que las fases se separaran. Después de drenar la fase acuosa (fondo) del reactor, se cargó NaOH acuoso 0,5 N (125 ml, 5 vol) y se ajustó la temperatura a 20° C. La mezcla se agitó durante 20 min antes de que se detuviera la agitación y se dejó que las fases se separasen. Se tomaron muestras de la fase orgánica (parte superior) para confirmar que el 4-terc-butilfenol (14) o el 4-(terc-butil)fen-2,6-d₂-ol-d (18) estaban presentes en menos del 0,5%. La fase acuosa (fondo) se drenó del reactor. La solución en el reactor se llevó al siguiente paso descrito a continuación.

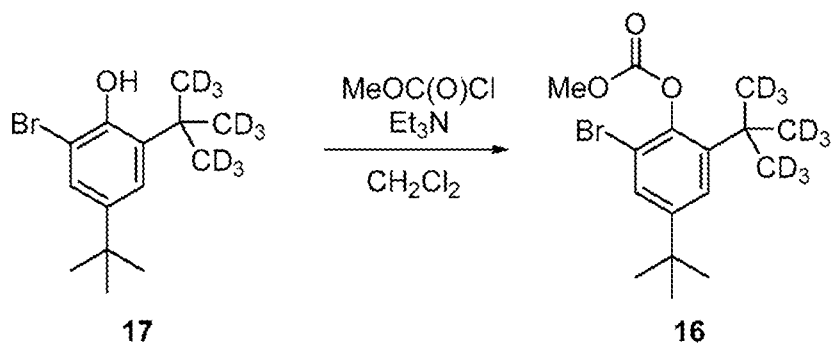
Procedimiento para la síntesis de 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fenol (17)



Después de que la solución agitada de la reacción de alquilación para producir 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fen-6-d-ol-d (18) se llevase a 0-5° C, se cargó bromo (38,4 g, 1,45 equiv) durante por lo menos 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de 5° C. Se tomaron muestras de la solución para confirmar que el 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fen-6-d-ol estaba presente en menos del 1%. A la solución se le cargó metabisulfito sódico (solución acuosa al 20% p/p, 147 g, 0,95 equiv) durante por lo menos 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de 10° C. Después de ajustar la temperatura a 20° C, se agitó la mezcla durante otra hora. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa (fondo) se drenó del reactor y se cargó agua (125 ml, 5 vol) en el reactor. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de detener la agitación y dejar que las fases se separasen. La fase acuosa (fondo) se drenó del reactor. La solución de 17 en el reactor se llevó al siguiente paso descrito a continuación.

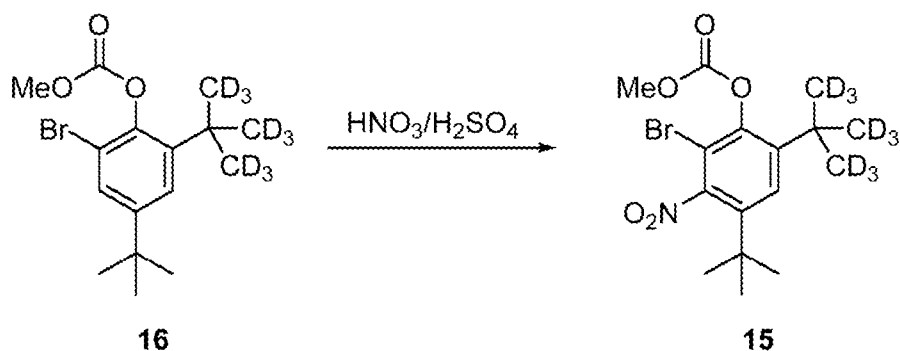
Sorprendentemente, esta reacción de bromación mejoró significativamente la selectividad de la reacción de nitración. Otra ventaja inesperada de este proceso fue que la bromación convirtió la mezcla del compuesto 18 y 4-(terc-butil)-2,6-bis(2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fenol en el mismo producto deseado (17). Esto mejoró significativamente el rendimiento global.

Procedimiento para la síntesis de 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆)fenil metil carbonato (16)



En la solución de la reacción de bromación para producir 2-bromo-4-(terc butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenol (**17**) se cargó CH_2Cl_2 (125 ml, 5 vol). Se destilaron aproximadamente 125 ml de la solución de reacción del reactor usando un cabezal de destilación y calentando el reactor a 60°C . En el reactor se le cargó CH_2Cl_2 (125 ml, 5 vol). Se destilaron aproximadamente 125 ml de la solución de reacción del reactor. Se cargó CH_2Cl_2 (125 ml, 5 vol) en el reactor. Luego se destilaron aproximadamente 125 ml de la solución de reacción del reactor, y en este momento se tomaron muestras de la solución para confirmar que el contenido de agua (KF) era menor de 300 ppm y determinar el contenido de CH_2Cl_2 y heptanos. Después de medir el volumen del lote, se cargó CH_2Cl_2 para ajustar el contenido total de CH_2Cl_2 a 5,3 vol y se cargó heptano para ajustar el contenido de heptano a 8 vol. A la solución se le cargó trietilamina (31,7 g, 1,91 equiv), y la solución se enfrió a $0-5^\circ\text{C}$. En la solución se cargó clorofórmio de metilo (24,1 g, 1,56 equiv) durante por lo menos 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C . La solución se agitó durante 1 hora, y se tomó una muestra de la solución para confirmar que el 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenol (**17**) estaba presente en menos del 1%. En la solución se cargó ácido clorhídrico acuoso 1 N (125 ml, 0,76 equiv) durante por lo menos 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C . A continuación se ajustó la temperatura a 20°C , se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separasen. A continuación se ajustó la temperatura a 20°C , se detuvo la agitación y se dejó que se separasen las fases. Después de drenar la fase acuosa (fondo) del reactor, se cargó agua (125 ml, 5 vol) en el reactor. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de detener la agitación y dejar que las fases se separasen. Después de vaciar la fase acuosa (fondo) del reactor, se cargó agua (125 ml, 5 vol) en el reactor. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de detener la agitación y se dejó que las fases se separasen. La fase acuosa (fondo) se drenó del reactor. La solución de **16** en el reactor se llevó al siguiente paso descrito a continuación.

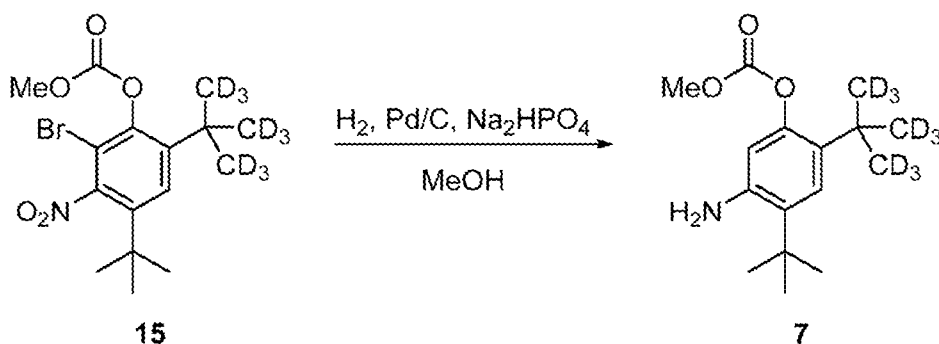
Procedimiento para la síntesis de 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-3-nitrofenil metil carbonato (15**)**



En la solución de la reacción de protección para producir 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (**16**) se cargó CH_2Cl_2 (125 ml, 5 vol). Se destilaron aproximadamente 125 ml de la solución de reacción del reactor usando un cabezal de destilación y calentando el reactor a 60°C . En el reactor se cargó cloruro de CH_2Cl_2 (125 ml, 5 vol). Se destilaron aproximadamente 125 ml de la solución de reacción del reactor. Se cargó CH_2Cl_2 (125 ml, 5 vol) en el reactor. Se cargó CH_2Cl_2 (125 ml, 5 vol) en el reactor. Se destilaron aproximadamente 125 ml de la solución de reacción del reactor. A continuación, se destilaron aproximadamente 125 ml de la solución de reacción del reactor, y en este momento se tomaron muestras de la solución para confirmar que el contenido de agua (KF) era menor de 300 ppm y determinar el contenido de CH_2Cl_2 y heptano. Después de medir el volumen del lote, se cargó CH_2Cl_2 para ajustar el contenido total de CH_2Cl_2 a 6 vol y se cargó heptano para ajustar el contenido de heptano a 9 vol. Después de enfriar la solución a $0-5^\circ\text{C}$, se cargó ácido sulfúrico (172 g, 10,3 equiv) durante por lo menos 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . En la mezcla se cargó ácido nítrico (70% p/p, 1,31 equiv) durante por lo menos 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C . Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se tomó una muestra y se analizó para confirmar que el 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (**16**) estaba presente en menos del 1%. En la mezcla se cargó agua (100 ml, 4 vol) durante por lo menos 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C . Se paró la agitación

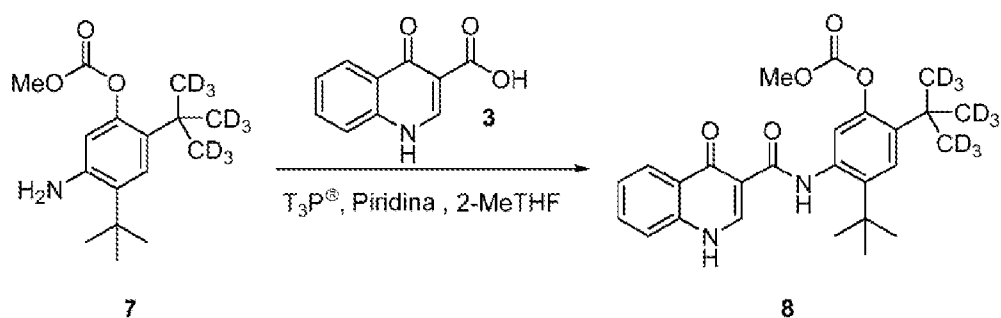
y se dejó que las fases se separasen, y se drenó la fase acuosa (fondo) del reactor. Después de reanudar la agitación, se cargó bicarbonato sódico (solución acuosa al 8% p/p, 100 ml, 4 vol, 0,62 equiv) durante por lo menos 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de 10° C. La temperatura se ajustó a 20° C, se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separasen. Después de drenar la fase acuosa (fondo) del reactor, se cargó agua (100 ml, 4 vol) en el reactor y se agitó la mezcla durante 15 min. Se detuvo la agitación, se dejó que las fases se separasen y se drenó la fase acuosa (fondo) del reactor. En la mezcla se cargó agua (100 ml, 4 vol), y esta mezcla se agitó durante 15 min. Se detuvo la agitación, se dejó que las fases se separasen y se drenó la fase acuosa (fondo) del reactor. Después de marcar el nivel de solvente en el reactor, se acopló un cabezal de destilación y se ajustó la temperatura a 80° C. En la solución se cargó metanol (570 ml, 23 vol) mientras se destilaba al mismo tiempo, haciendo coincidir la velocidad de adición con la velocidad de destilación manteniendo el nivel de solvente en la marca. Se continuó la destilación hasta que el volumen del lote fue de aproximadamente 264 ml (11 vol) y se habían eliminado aproximadamente 1,10 kg de destilado. Se tomaron muestras de la mezcla y se analizaron para confirmar la presencia de heptano a menos del 1% v/v. La temperatura se ajustó a 0° C durante 4 horas. Se tomaron muestras del licor madre y se analizaron para determinar la concentración de 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-3-nitrofenil metil carbonato (**15**), y se filtró la mezcla. En el reactor se cargó metanol (51.1 ml, 2 vol), y se agitó hasta que la temperatura alcanzó 0-5° C. Esta solución se usó para lavar la torta de filtración, y a continuación la torta de filtración se secó por succión durante por lo menos 1 hora. A continuación, el sólido se sometió a secado al vacío para producir 2-bromo-4-(terc-butil)-6-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-3-nitrofenil metil carbonato (**15**) como 41,5 g de un sólido blanquecino (98,4% de pureza p/p, 63% de rendimiento tras corrección de pureza).

Procedimiento para la síntesis de 5-amino-4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (7**)**



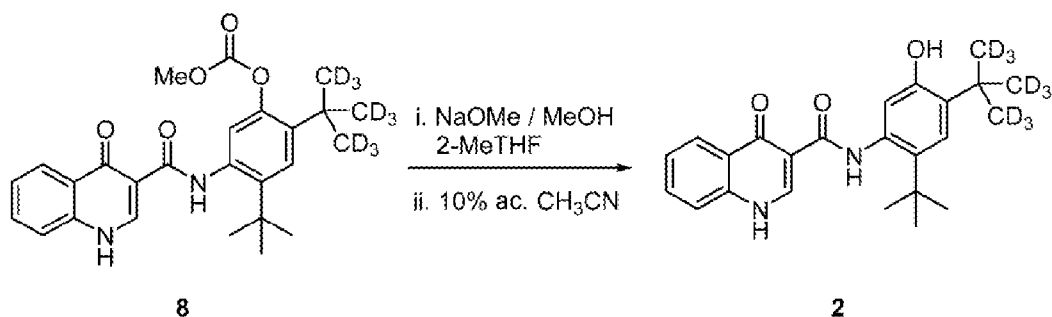
Cargar un 5% en peso (50 - 65% en peso húmedo, JM Tipo 37) de 5% de Pd/C en un reactor. Cargar (4,0 vol) de metanol. Cerrar el sistema. Purgar con N_{2(g)} a 2,0 Bar. Activar con H_{2(g)} a 2,0 Bar. Cargar el recipiente a 2,0 Bar con H_{2(g)} a 25°C +/- 5°C. Agitar durante no menos de 2 horas manteniendo una temperatura de 25°C +/- 5°C. Ventilar y purgar con N_{2(g)} a 2,0 Bar. Cargar el compuesto **15** (1,0 eq) en un reactor, junto con Na₂HPO₄ (2,3 eq). Cargar (11,0 vol) de metanol. Cerrar el sistema. Purgar con N_{2(g)} a 2,0 Bar. Activar con H_{2(g)} a 2,0 Bar. Cargar el recipiente a 2,0 Bar con H_{2(g)} a 25°C +/- 5°C. Agitar durante aproximadamente 24 horas manteniendo la temperatura de reacción de 25°C +/- 5°C. Una vez completada la conversión, diluir la mezcla de la reacción añadiendo 7,7 vol de MeOH. Calentar la mezcla de la reacción a 35,0°C +/- 5°C. Filtrar el catalizador y el Na₂HPO₄. Lavar el reactor y la torta de filtración con metanol (4,0 vol), y filtrar, combinando con el filtrado inicial. Comprobar el contenido de Pd y, si es necesario, realizar el tratamiento con resina (tratamiento con resina es: Cargar resina SPM-32 (5t% en peso). Agitar la solución tratada con resina durante no menos de 3 horas a 35,0°C +/- 5°C. Filtrar la resina. Lavar el reactor y la torta de filtración con metanol (2,0 vol), y filtrar, combinando con el filtrado inicial). Cargar carbón activo Norit CASP (3% en peso). Agitar durante no menos de 3 horas a 35,0°C +/- 5°C. Filtrar el carbón activo. Lavar el reactor y la torta de filtración con metanol (2,0 vol) y filtrar, combinando con el filtrado inicial. Destilar al vacío a no más de 50°C a 8,0 vol. Cargar agua (2,0 vol) manteniendo una temperatura de 45°C +/- 5°C. Enfriar la lechada resultante a 0°C +/- 5°C durante 2 horas. Mantener y agitar la suspensión a 0°C +/- 5°C durante no menos de 1 hora. Filtrar y lavar la torta con 2,0 volúmenes de Metanol / Agua (8:2) a 0°C +/- 5°C. Secar el 5-amino-4-(terc-butil)-2-(2-(metil d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (**7**) al vacío a no más de 40°C para dar un rendimiento de un sólido blanco, de >99,5% de pureza.

Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-5-(4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamido)fenil metil carbonato (8**)**



El procedimiento para la conversión del compuesto **7** en el compuesto **8** puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para el compuesto **5**.

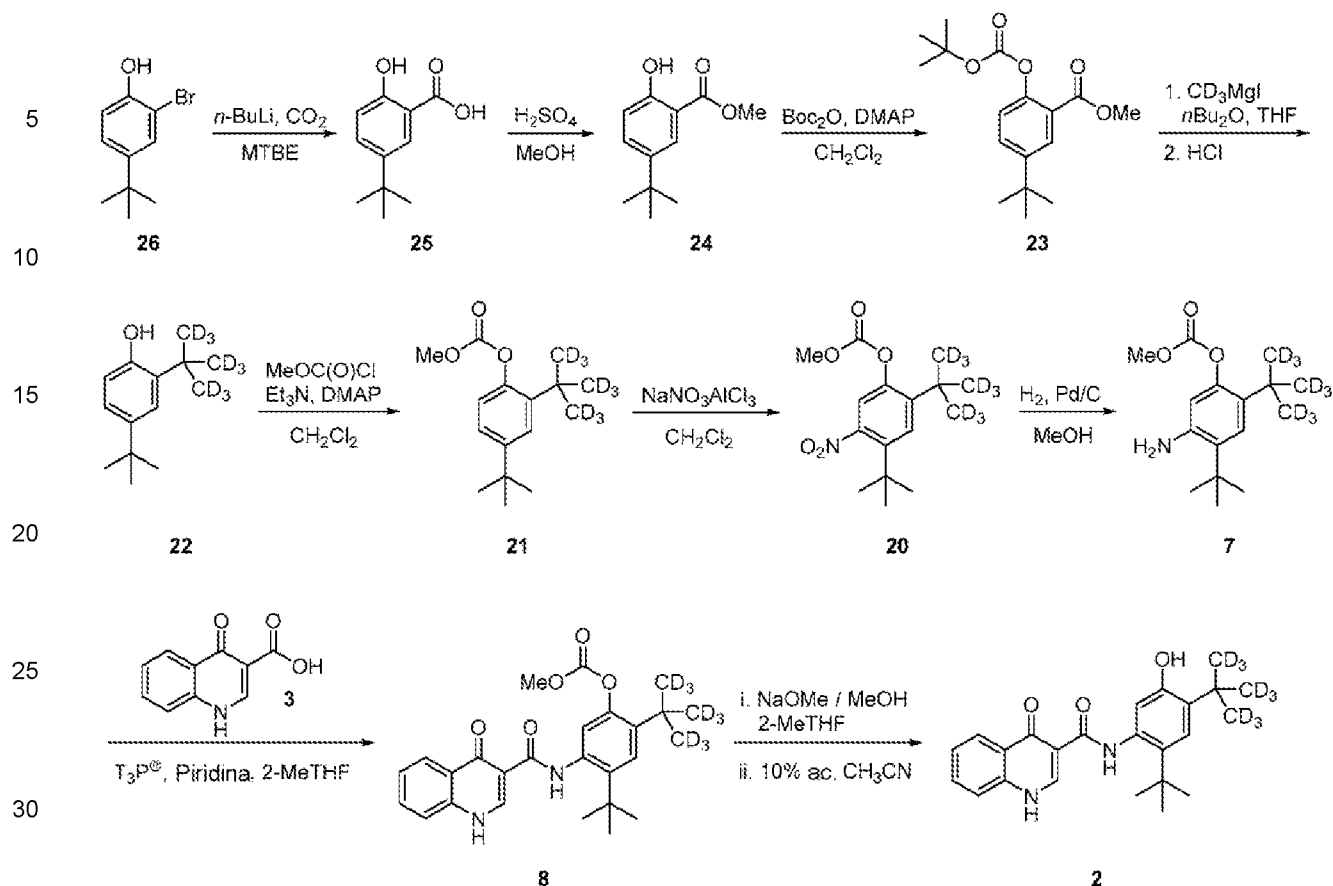
Procedimiento para la síntesis de N-(2-(tert-butyl)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (2)



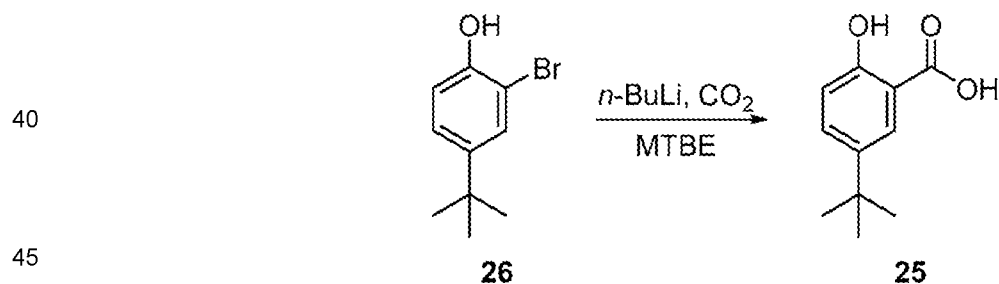
El procedimiento para la conversión del compuesto **8** en el compuesto **2** puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para la síntesis del compuesto **1**.

Ejemplo 4: Síntesis de 5-amino-4-(tert-butyl)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (7)

A continuación se muestra un esquema alternativo de la síntesis del compuesto **7**, seguido del procedimiento para la síntesis de cada producto intermedio sintético.

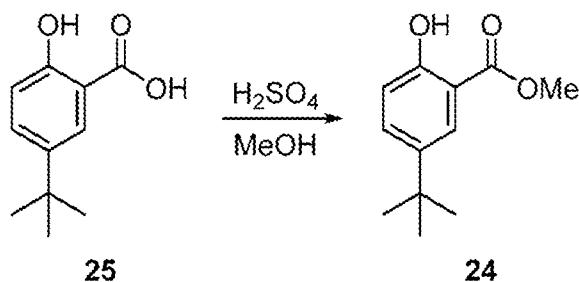


Procedimiento para la síntesis del ácido 5-(terc-butil)-2-hidroxibenzoico (**15**)



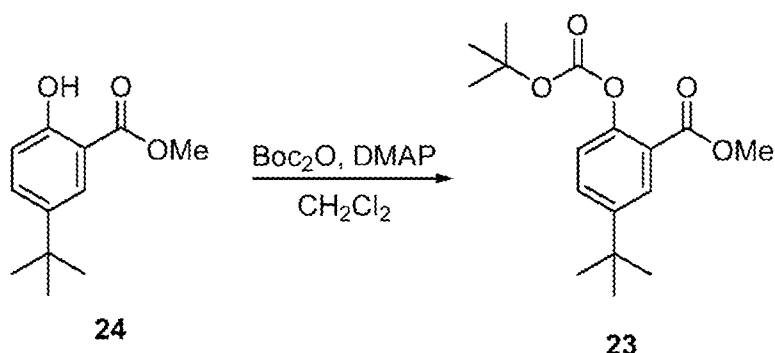
Se añadió $n\text{BuLi}$ 1,6 M en hexanos (3,49 g) a un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, un termopar y un burbujeador de N_2 . El matraz de fondo redondo se enfrió a -20°C y se inició la agitación. Se preparó una solución de 2-bromo-4-terc-butilfenol (**26**) (5,00 g) en MTBE (12,5 ml), se enfrió a -20°C y se cargó al matraz de fondo redondo gota a gota mientras se mantenía la temperatura a $-20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. La mezcla de la reacción se agitó a $-20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ durante 15 min y después se dejó calentar hasta 23°C . La compleción de la litiación se midió mediante ^1H NMR (200 μl de mezcla de la reacción diluida en 0,75 ml de $d_4\text{-MeOH}$) después de 15 min a temperatura ambiente. La reacción se consideró completa cuando se observó menos de un 1% de 2-bromo-4-terc-butilfenol. La mezcla de la reacción se enfrió hasta 0°C , se añadió hielo seco (CO_2 sólido) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió agua (50,0 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se separaron las fases y se desechó la fase orgánica. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1 M (15,0 ml) y después se extrajo con MTBE (25,0 ml) tres veces. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-(terc-butil)-2-hidroxibenzoico (**25**) como un sólido amarillo (2,25 g, 53,15% de rendimiento); ^1H NMR (400 MHz, $d_4\text{-MeOH}$): 7.86 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 1.30 (9H, s).

Procedimiento para la síntesis de 5-(terc-butil)-2-hidroxibenzoato de metilo (**24**)



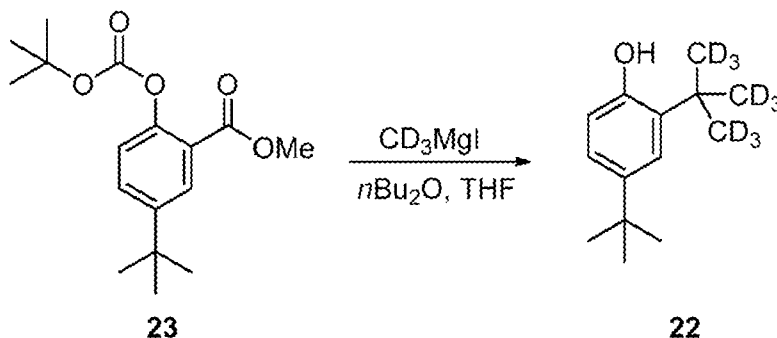
Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento divulgado en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2005, vol. 15, N° 21, p. 4752 - 4756.

Procedimiento para la síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)oxi)-5-(terc-butil)benzoato de metilo (23)



Se cargaron carbonato de di-terc-butilo (230,55 g) y CH_2Cl_2 (400 ml) en un reactor de 1 L y la mezcla se agitó hasta que los sólidos se hubieron disuelto por completo. Se añadió (dimetilamino)piridina (0,587 g) a la solución agitada junto con 5-(terc-butil)-2-hidroxibenzoato de metilo (**24**) (200 g). La mezcla de la reacción se agitó a 15 - 30° C y la completitud se midió por HPLC (método) con alícuotas de muestra después de 60 m. La reacción se consideró completa cuando el área del pico de 5-terc-butil-2-hidroxibenzoato (**24**) era menor del 1%. Se preparó una solución semisaturada de cloruro amónico en un matraz separado diluyendo solución acuosa saturada de cloruro amónico (200 ml) con agua (200 ml). La mezcla de la reacción se lavó dos veces con solución acuosa semisaturada de cloruro amónico (200 ml cada lavado). Durante cada lavado, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se mantuvo durante 15 minutos. A continuación, la solución orgánica se lavó dos veces con agua (100 ml en cada lavado). Durante cada lavado, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se mantuvo durante 15 minutos. La solución orgánica se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1 L y se concentró por debajo de 35° C y al vacío para proporcionar un sólido blanco (275,51 g y 99,46% de pureza medida por análisis HPLC (método), un 93,0 % de rendimiento de 2-((terc-butoxicarbonil)oxi)-5-(terc-butil)benzoato de metilo (**23**)). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.01 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.11 (m, 1H); 3.89 (s, 3H); 1.58 (s, 9H); 1.33 (s, 9H).

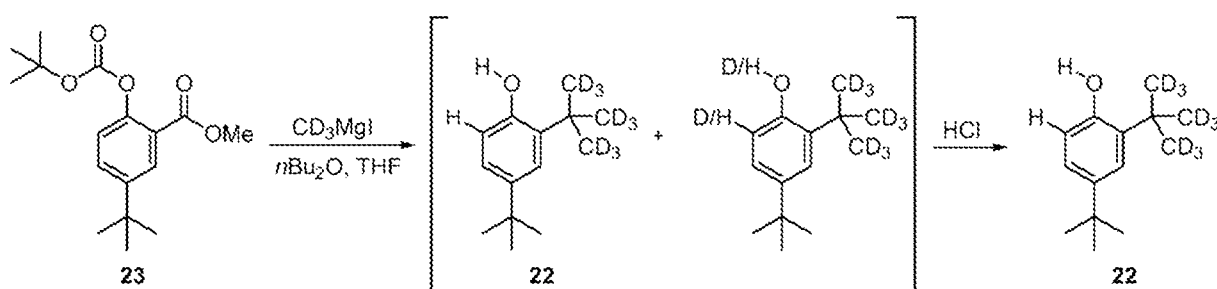
Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,3,3,3-d6)fenol (22)



Se cargó THF (176 ml) en un reactor con camisa de 500 ml y se enfrió a 5° C. En el solvente en agitación y a 0 - 35° C se cargó lentamente una solución de yoduro de (metil-d3)magnesio (60,5 g) en éter dibutílico (145 ml). La lechada resultante se llevó y se mantuvo a 20 - 30° C mientras se cargaba una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)oxi)-5-(terc-butil)benzoato (**23**) (22 g) en THF (44 ml) durante 4 - 6 horas. La mezcla de la reacción se agitó a 20 - 30° C y

la completitud se midió por HPLC con alícuotas de muestra después de 60 m. La reacción se consideró completa cuando el área del pico de 2-((terc-butoxicarbonil)oxi)-5-(terc-butil)benzoato (**23**) era menor del 1%. Se cargó un segundo reactor con ácido clorhídrico acuoso 6N (110 ml) y la solución agitada se enfrió a 0 - 10° C. La lechada de la reacción se transfirió lentamente a la solución ácida a 0 - 35° C. Las fases se agitaron durante 15 m y se mantuvieron durante 15 m antes de separarlas. La fase acuosa se extrajo con éter dibutílico (132 ml). Durante la extracción las fases se agitaron durante 15 m y se mantuvieron durante 15 m antes de separarlas. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (2 x 77 ml), solución acuosa de tiosulfato sódico al 5% (77 ml) y agua (77 ml). Durante cada lavado, la mezcla se agitó 15 minutos y se mantuvo 15 minutos. La solución orgánica se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró por debajo de 80° C y bajo vacío para proporcionar 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenol (**22**) como un aceite bruto (5,94 g y 83,8% de pureza medida por análisis HPLC con 99,3% de pureza isotópica D9 por análisis LC/MS, un rendimiento del 84,9% de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenol (**23**)). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.22 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 1.26 (s, 9H).

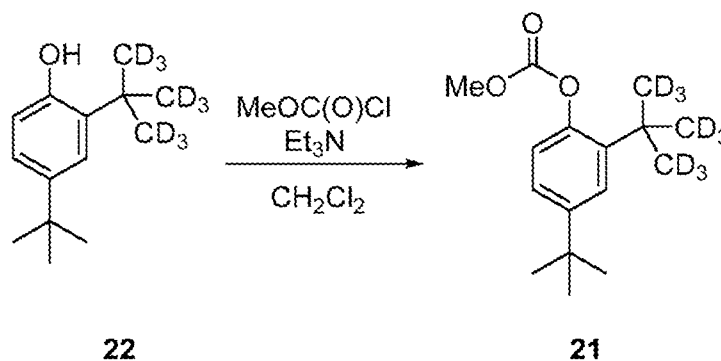
La reacción de Grignard del compuesto **23** dio lugar a cierta incorporación de deuterio en el compuesto **22**. Para efectuar el intercambio H/D, la mezcla se sometió a una serie de lavados con HCl:



Procedimiento para el intercambio de H/D

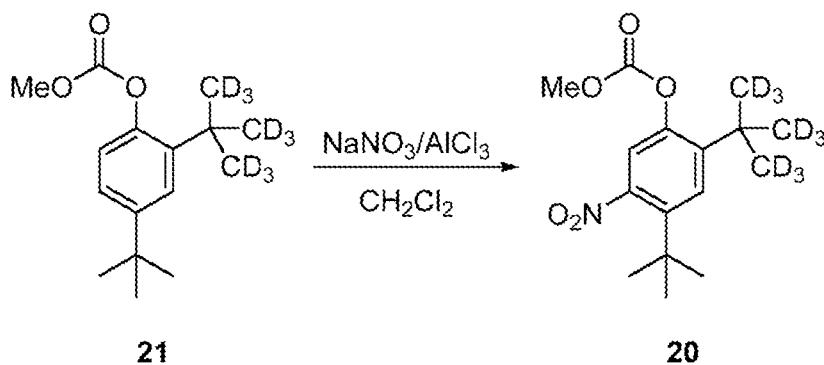
Cargar los análogos deuterados del compuesto **22** (1,00 equiv) en un reactor. Cargar DCM (5 vol). Ajustar la camisa a 20° C. Agitar hasta disolver los sólidos. Cargar ácido clorhídrico al 35% (5 vol). Agitar para mezclar las capas durante no menos de 6 horas. Detener la agitación y dejar reposar las capas por lo menos 30 minutos. Drenar la capa inferior (orgánica) del reactor. Drenar la capa acuosa del reactor. Cargar de nuevo la parte orgánica en el reactor. Repetir la secuencia de lavado con HCl dos veces. Cargar agua premezclada (2,5 vol) y NaCl sat. ac. (2,5 vol). Agitar para mezclar las capas durante 30 minutos. Detener la agitación y dejar reposar las capas por lo menos 30 min. Drenar la capa inferior (orgánica) del reactor. Drenar el acuoso del reactor. Cargar la parte orgánica de nuevo en el reactor. Cargar agua (5 vol). Agitar para mezclar las capas durante 30 min. Detener la agitación y dejar que las capas se asienten durante por lo menos 30 minutos. Drenar la capa inferior (orgánica) del reactor. Drenar el acuoso del reactor. Cargar la parte orgánica de nuevo en el reactor. Destilar el solvente a presión reducida hasta volumen mínimo (se usó un rotavapor con baño a 35° C de temperatura). Cargar DCM (5 vol). Destilar el solvente a presión reducida hasta volumen mínimo (se usó un rotavapor con baño a 35° C de temperatura). Cargar DCM (5 vol). Tomar una muestra de la solución y medir el contenido de agua por KF. Repetir hasta que el contenido de agua sea menor de 300 ppm. *Nota: Esta solución se usó directamente para la siguiente reacción, por lo que la cantidad final de DCM debe ser la necesaria para la reacción de alcoxiformilación del compuesto **22**.*

Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (**21**)



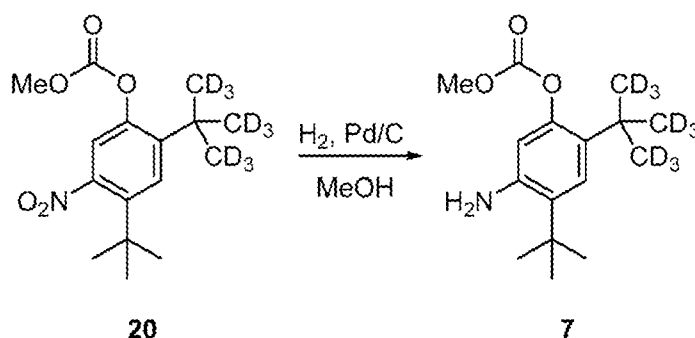
El procedimiento para la conversión del compuesto **22** en el compuesto **21** puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para el compuesto **12**.

Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-5-nitrofenil metil carbonato (20)



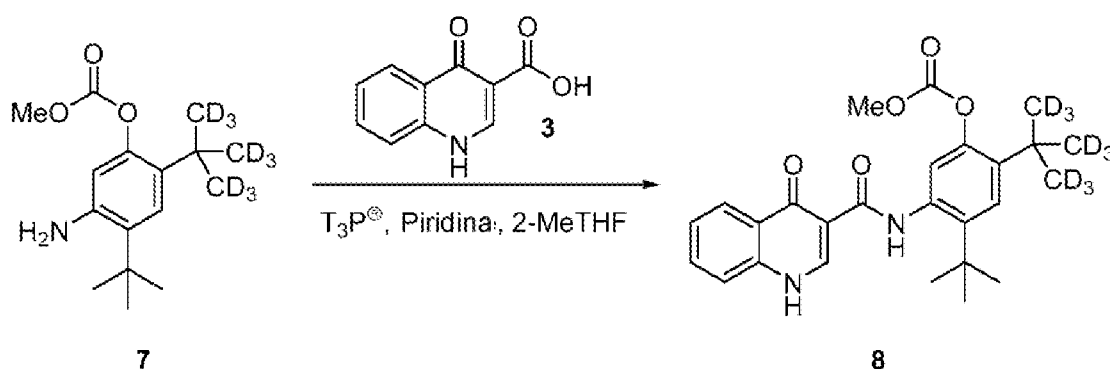
El procedimiento para la conversión del compuesto **21** en el compuesto **20** puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para el compuesto **11A**.

Procedimiento para la síntesis de 5-amino-4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil metil carbonato (7)



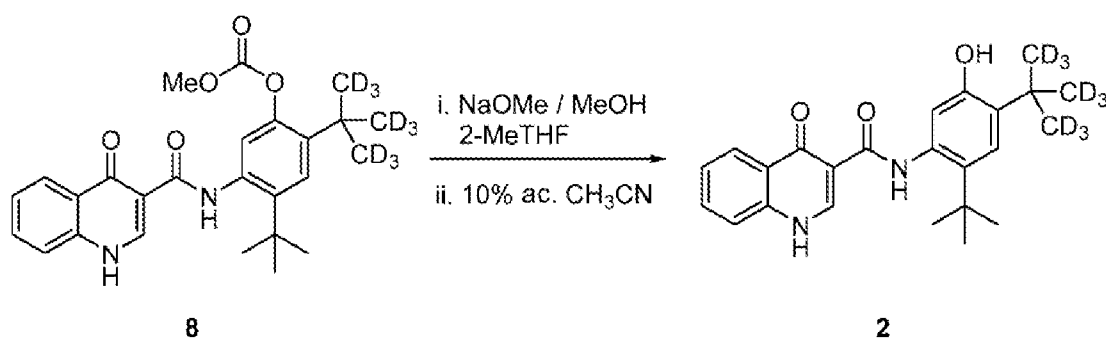
El procedimiento para la conversión del compuesto **20** en el compuesto **7** puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para el compuesto **4**.

Procedimiento para la síntesis de 4-(terc-butil)-2-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)-5-(4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamido)fenil metil carbonato (8)



El procedimiento para la conversión del compuesto **7** en el compuesto **8** puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para el compuesto **5**.

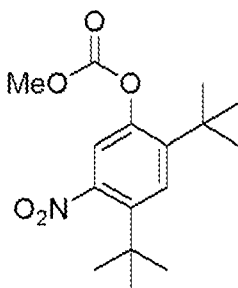
Procedimiento para la síntesis de N-(2-(terc-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (2)



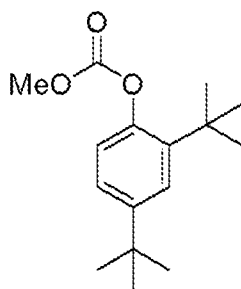
El procedimiento para la conversión del compuesto **8** en el compuesto **2** puede realizarse de acuerdo con el procedimiento análogo para la síntesis del compuesto **1**.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar el Compuesto **11A**:

**11A**

que comprende convertir el Compuesto **12**:

**12**

en el compuesto **11A** en presencia de NaNO_3 y AlCl_3 ,
 en donde el metilo (Me) del $-\text{OCO}_2\text{Me}$ del Compuesto **12** se sustituye opcionalmente por un grupo seleccionado
 entre alifático, heteroalifático, arilo y heteroarilo,
 en donde "alifático" significa una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, sustituida o no sustituida que está
 completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromática, que tiene
 un único punto de unión con el resto de la molécula, e incluye grupos haloalifáticos; y en donde "heteroalifático"
 significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están sustituidos independientemente por uno
 o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, que están sustituidos o no sustituidos, ramificados o no
 ramificados, son cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos heterocíclicos que son sistemas de anillos no aromáticos,
 monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo
 independientemente seleccionado.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la conversión se realiza en presencia de un solvente.

3. El proceso de la reivindicación 2, en donde el solvente es CH_2Cl_2 .

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el proceso comprende además la
 preparación de un compuesto que tiene la estructura:

