

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 969**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2022 PCT/EP2022/061741**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2022 WO22233801**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2022 E 22727275 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024 EP 4334311**

54 Título: **Procedimiento para preparar inhibidores de BTK**

30 Prioridad:

05.05.2021 EP 21172180

23.06.2021 EP 21181156

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2025

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BACHMANN, STEPHAN;
CHYTIL, LUKAS;
FANTASIA, SERENA MARIA;
FETTES, ALEC;
HOFFMANN, URSULA;
KAPPE, CHRISTIAN OLIVER;
LEBL, RENE;
PUENTENER, KURT;
TOSATTI, PAOLO y
WILLIAMS, JASON DOUGLAS

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 012 969 T3

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

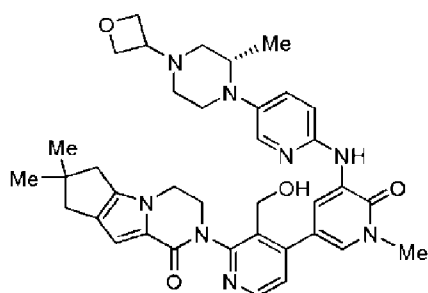
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar inhibidores de BTK

5 **Antecedentes**

La presente divulgación se refiere, en general, a procedimientos de preparación del inhibidor de tirosina cinasa de Bruton ("BTK"), el compuesto 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperacina-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona. La divulgación se refiere además, en general, a procedimientos de preparación de intermedios en la síntesis del compuesto inhibidor de BTK mencionado anteriormente, tales como compuestos de lactama tricíclica.

El compuesto inhibidor de BTK 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperacina-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona de la siguiente estructura:



es conocido a partir de la publicación de EE. UU. US 2013/0116235 A1 como un inhibidor de BTK que es útil para el tratamiento de enfermedades o trastornos, tales como los seleccionados de trastornos inmunitarios, cáncer, cardiovascularopatía, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos. Se pueden usar nombres alternativos para 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperacina-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona, pero prevalece la estructura química mostrada. Uno de dichos nombres alternativos es (S)-2-(3'-(hidroximetil)-1-metil-5-((S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperacina-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il}-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona. La publicación del documento US 2013/0116235 divulga un procedimiento útil para preparar 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperacina-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona, pero el procedimiento requiere purificación cromatográfica y se logra un rendimiento bajo.

Un procedimiento útil para preparar 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperacina-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona es conocido además a partir del documento US 2018/0230155 y de Zhang, H., *et al.*, "Development of an Efficient Manufacturing Process for Reversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor GDC-0853", *Org. Process Res. Dev.* 2018, 22, 8, 978-990.

Por lo tanto, existe una necesidad de procedimientos mejorados para preparar 2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperacina-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona y compuestos intermedios. Por ejemplo, existe una necesidad de procedimientos mejorados con mayor rendimiento, menor presencia de subproductos o combinaciones de los mismos.

45 **Breve descripción**

En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación del compuesto 190 o una sal del mismo y un procedimiento de reducción de la formación de subproductos en una reacción de acoplamiento de Suzuki como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

50 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1 muestra un procedimiento para la preparación de los compuestos 141 y 180 (solo como referencia).

55 La FIG. 2 muestra un procedimiento para la preparación del compuesto 141 y otro procedimiento para la preparación del compuesto 180 (solo como referencia).

- La **FIG. 3** muestra un procedimiento para la preparación del compuesto 141 y otro procedimiento para la preparación del compuesto 180 (solo como referencia).
- 5 La **FIG. 4** muestra un procedimiento para la preparación del compuesto 182 (solo como referencia).
- La **FIG. 5A** muestra un primer procedimiento para la preparación del compuesto 190.
- La **FIG. 5B** muestra un segundo procedimiento para la preparación del compuesto 190.
- 10 La **FIG. 6** muestra un procedimiento para la preparación del compuesto 200.
- La **FIG. 7** muestra un procedimiento para la preparación de los compuestos 160 y 170 (solo como referencia).
- 15 La **FIG. 8** muestra un procedimiento para la preparación de los compuestos 120, 130 y 160 (solo como referencia).
- La **FIG. 9** muestra un procedimiento para la preparación de los compuestos 120, 121, 130 y 160 (solo como referencia).
- 20 La **FIG. 10** muestra un procedimiento para la preparación de los compuestos 122, 130 y 160 (solo como referencia).
- La **FIG. 11** muestra un procedimiento para la preparación del compuesto 170 (solo como referencia).
- 25 La **FIG. 12A** muestra un procedimiento para la preparación del compuesto 140 (solo como referencia).
- La **FIG. 12B** muestra procedimientos para la preparación de los compuestos 154A, 153 y 140 (solo como referencia).
- 30 La **FIG. 13** muestra un procedimiento global para el procedimiento para la preparación del compuesto 200, donde "Comp." se refiere al compuesto.
- La **FIG. 14A** es un gráfico del % en área del compuesto 141, como se evalúa por mediciones de cromatografía de líquidos de ultra alto rendimiento (UHPLC) a partir de la salida del reactor fraccionada, que realiza un seguimiento de un procedimiento de procesamiento continuo para producir el compuesto 141 a partir del compuesto 140, como se describe en el ejemplo de referencia 12 (solo como referencia).
- 35 La **FIG. 14B** es un gráfico del % en área del compuesto 140, impurezas azo+azoxi combinadas e impureza de dímero, como se evalúa por mediciones de cromatografía de líquidos de ultra alto rendimiento (UHPLC) a partir de la salida del reactor fraccionada, que realiza un seguimiento de un procedimiento de procesamiento continuo para producir el compuesto 141 a partir del compuesto 140, como se describe en el ejemplo de referencia 12 (solo como referencia).
- 40 La **FIG. 15** es un gráfico del rendimiento teórico esperado comparado con la salida experimental real lograda, como se observa en el procedimiento de procesamiento continuo descrito en el ejemplo de referencia 12 (solo como referencia).
- 45 La **FIG. 16** es una representación esquemática de la configuración de procesamiento continuo descrita en el ejemplo de referencia 12, incluyendo el análisis ultrarrápido por FT-IR en línea integrado y UHPLC en línea externa. P y T indican sensores de presión y temperatura, respectivamente (solo como referencia).
- 50 La **FIG. 17** es un espectro de XRPD de la forma cristalina de hemisolvato en etanol de fenebrutinib, obtenida en el ejemplo 14.
- 55 La **FIG. 18** es un espectro de XRPD de la forma cristalina de hemisolvato en etanol de fenebrutinib, obtenida en el ejemplo 14.
- La **FIG. 19** es un espectro de XRPD de la forma cristalina de hemisolvato en etanol de fenebrutinib, obtenida en el ejemplo 14.
- 60 La **FIG. 20** es un gráfico que resume el rendimiento de diferentes catalizadores en la hidrogenación de flujo de 141 en las condiciones de reacción informadas en la tabla 21, entrada 3 (solo como referencia).
- 65 La **FIG. 21** es un gráfico que resume el rendimiento de dos catalizadores diferentes de Pt/C al 5 % a lo largo del tiempo en la reducción del compuesto **140** en las condiciones de reacción informadas en la tabla 21, entrada 3

(solo como referencia).

La **FIG. 22** es un gráfico de la pureza de la solución de la aminopiridina **141** obtenida por muestreo a intervalos regulares en el flujo continuo aumentado a escala descrito en el ejemplo de referencia 13 (solo como referencia).

La **FIG. 23** es una representación esquemática de la configuración de procesamiento continuo descrita en el ejemplo de referencia 13, usando un catalizador de lecho fijo en forma de metal depositado en un soporte sólido y contenido en un reactor tubular (solo como referencia).

10 Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a determinados modos de realización de la invención, de los que se ilustran ejemplos en las estructuras y fórmulas adjuntas. Si bien la invención se describirá junto con los modos de realización enumerados, se entenderá que no pretende limitar la invención a esos modos de realización. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención, como se define por las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en modo alguno a los procedimientos y materiales descritos. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la invención, se describen a continuación procedimientos y materiales adecuados. *Definiciones*

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" se refiere al intervalo de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, del reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes. El término "sustituyente" indica un átomo o un grupo de átomos que reemplazan un átomo de hidrógeno en la molécula original. El término "sustituido" indica que un grupo especificado porta uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona una variedad de posibles sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no necesitan ser los mismos. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta ningún sustituyente. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes, elegidos independientemente del grupo de sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" significa de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, del reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a veinte átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, tal como con uno o más halógenos.

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un resto carbocíclico que consiste en anillos monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (es decir, "Cy"), cicloheptilo y similares. Las estructuras de anillo policíclicas incluyen sistemas de anillo de hidrocarburos bicíclicos condensados y puenteados, policíclicos condensados y puenteados y espirocíclicos, tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, pinano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano y norborneno. Los cicloalquilos pueden ser saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, cicloalqueno).

Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀). Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunos aspectos, el arilo puede estar sustituido con alquilo, cicloalquilo, halógeno o haloalquilo.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un resto de estructura -OR, en la que R es un resto alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por el mismo halógeno o uno

diferente. Los ejemplos de haloalquilos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$, CHF_2 y similares.

Como se usa en el presente documento, "halógeno" se refiere a cloro, flúor, bromo y yodo.

5 Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere a un resto de estructura $-\text{NRR}'$ en la que R y R' son cada uno hidrógeno, "monoalquilamino" se refiere a una estructura de este tipo donde uno de R y R' es hidrógeno y el otro de R y R' es alquilo, y "dialquilamino" se refiere a una estructura de este tipo donde cada uno de R y R' es alquilo.

10 Como se usa en el presente documento, "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que puede estar no sustituido o sustituido con grupos específicos. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, oxo, amino, monoalquilamino o dialquilamino.

15 Como se usa en el presente documento, "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles sobre su compañero imagen especular.

20 Como se usa en el presente documento, "estereoisómeros" se refiere a los compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

25 Como se usa en el presente documento, "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y en el que sus moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

30 Como se usa en el presente documento, "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen, en general, S. P. Parker, ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de giro de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama mezcla enantiómera. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no haya existido ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas carentes de actividad óptica. Los enantiómeros se pueden separar de una mezcla racémica por un procedimiento de separación quiral, tal como cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). La asignación de la configuración en los centros quirales en los enantiómeros separados puede ser provisional, mientras que la determinación estereoquímica está pendiente, tal como los datos cristalográficos de rayos X.

35 Como se usan en el presente documento, los términos "tautómero" y "forma tautómera" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

60 Como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere tanto a sales de adición de ácido como a sales de adición de base. "Sal de adición de ácido" se refiere a sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido

antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, mesilato del ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido salicílico. "Sal de adición de base" se refiere a sales formadas con una base orgánica o inorgánica.

5 Como se usa en el presente documento, una "base inorgánica" incluye, en general, sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Los ejemplos no limitantes incluyen fosfatos tales como monohidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, fosfato de tripotasio, monohidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, monohidrogenofosfato de diamonio, dihidrogenofosfato de amonio y fosfato de triamonio; acetatos tales como acetato de potasio, acetato de sodio y acetato de amonio; formiatos tales como formiato de potasio y formiato de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio; e hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Las bases inorgánicas se pueden usar solas o en combinación de dos o más tipos de las mismas.

15 Como se usa en el presente documento, una "base orgánica" incluye, en general, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como piridina, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, diisopropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetilamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina y resinas de poliamina.

25 Como se usa en el presente documento, "disolvente apolar" se refiere a un disolvente sin cargas parciales significativas en ningún átomo o un disolvente donde los enlaces polares están dispuestos de tal manera que el efecto de sus cargas parciales se cancela. Los ejemplos no limitantes de disolventes apolares incluyen pentano, hexano, heptano, ciclopentano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, diclorometano ("DCM"), éter metil-*tert*-butílico ("MTBE"), cloroformo, tetracloruro de carbono y éter dietílico.

30 Como se usa en el presente documento, un "disolvente aprótico" se refiere a un disolvente que no dona hidrógeno. Como se usa en el presente documento, "disolvente aprótico polar" se refiere a un disolvente que tiene altas constantes dieléctricas y altos movimientos dipolares y que carece de hidrógeno ácido. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos polares incluyen tetrahidrofurano ("THF"), metil-tetrahidrofurano ("Me-THF"), acetato de etilo ("EA"), acetona, dimetilformamida ("DMF"), acetonitrilo ("ACN"), éter ciclopropilmetílico ("CPME"), éter de petróleo, N-metil-2-pirrolidona ("NMP"), trifluorotolueno, clorobenceno, anisol y dimetilsulfóxido. En algunos aspectos, el disolvente aprótico es un éster de bajo peso molecular. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos de éster de bajo peso molecular incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de *n*-propilo, acetato de *i*-propilo, acetato de *i*-butilo, acetato de éter propilenglicol-metílico, acetato de éter monoetilico y combinaciones de los mismos.

40 Como se usa en el presente documento, "disolvente prótico polar" se refiere a un disolvente que tiene un hidrógeno lábil unido a un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de disolventes próticos polares incluyen ácido fórmico, *n*-butanol, *i*-propanol, *n*-propanol, etanol, metanol, ácido acético y agua.

45 Como se usa en el presente documento, "disolvente" se refiere a un disolvente apolar, un disolvente aprótico, un disolvente prótico polar y combinaciones de los mismos.

50 Como se usa en el presente documento, un "catalizador de paladio" se refiere a cualquier catalizador de paladio que afecte a la tasa y conversión de un compuesto de sustrato químico en un compuesto de producto en un rendimiento y conversión comercialmente aceptables.

55 En algunos modos de realización de la presente invención, el catalizador comprende una especie de paladio(II), un ligando de fosfina y al menos un enlace paladio-carbono. El catalizador es una especie de paladio catiónica que comprende un contraión inorgánico u orgánico X. X es un halógeno; un carboxilato, tal como, pero sin limitarse a, CH₃C(O)O⁻, tBuC(O)O⁻ o CF₃C(O)O⁻; un sulfonato, tal como, pero sin limitarse a, triflato (CF₃SO₃⁻), tosilato, besilato o nosilato; o un anión inorgánico, tal como, pero sin limitarse a, PF₆⁻, BF₄⁻, B(C₆F₅)₄⁻, NO₃⁻ o SO₄²⁻. En algunos aspectos, el catalizador es [(SPhos)Pd(alil)]CF₃SO₃, [(SPhos)Pd(alil)]CH₃CO₂, [(SPhos)Pd(alil)]NO₃, [(SPhos)Pd(alil)Cl], [(SPhos)Pd(crotil)Cl], [(SPhos)Pd(alil)]PF₆ o [(SPhos)Pd(alil)]CF₃CO₂.

60 Como se usa en el presente documento, un "reactivo de borilación" se refiere a cualquier reactivo de borilación que se puede acoplar de forma cruzada con un haluro de arilo para formar un boronato de arilo. Los ejemplos de reactivos de borilación incluyen, sin limitación, tetrahidroxiboro, catecolborano, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 4,6,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinano, diisopropilamina borano, bis(neopentilglicolato)diboro, bis(catecolato)diboro, bis(hexilenglicolato)diboro, bis(pinacolato)diboro, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina, bis(2,4-dimetilpentano-2,4-glicolato)diboro, ácido fenilborónico, diisopropoximetilborano y ácido metilborónico.

65 Como se usa en el presente documento, "agente reductor" se refiere a un compuesto que dona un electrón. Los

ejemplos no limitantes de agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, bisulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, hidrosulfito de sodio, tetrahidroborato de sodio, tetrahidroborato de potasio, triacetoxiborohidruro de sodio, triclorosilano, trifenilfosfito, trietilsilano, trimetilfosfina, trifenilfosfina, diborano, dietoximetilsilano, hidruro de diisobutilaluminio, diisopropilaminoborano, hidruro de litio y aluminio, y trietilborohidruro de litio.

Como se usa en el presente documento, "grupo protector" se refiere al grupo usado para la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Algunos modos de realización en el presente documento se refieren a la pureza o contenido (por ejemplo, de un compuesto deseado o un compuesto no deseado) usando el % en área como se mide por HPLC. Los procedimientos adecuados de HPLC para evaluar el % en área son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen los procedimientos, por ejemplo, que se usaron en el ejemplo de referencia 6 y los ejemplos 7-9 de la presente divulgación, y que se describen en detalle en la sección "Procedimientos analíticos".

Como se usa en el presente documento, "predominante" y "predominantemente" se refieren a mayor de un 50 %, al menos un 75 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 99 % o al menos un 99,9 % en cualquiera de una base en peso, volumen, molar, equivalente, % v/p, % p/p, % p/v o % v/v.

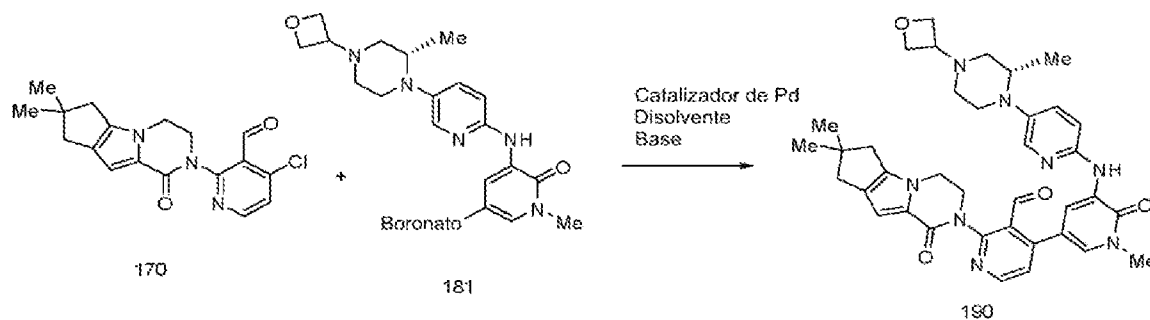
Como se usa en el presente documento, el término "amorfo" o "forma amorfa" indica que la sustancia, componente o producto no es esencialmente cristalino como se determina, por ejemplo, por XRPD. En determinados aspectos, una muestra que comprende una forma amorfa de una sustancia puede estar esencialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas.

Como se usa en el presente documento, los términos "cristalino" y "cristal" se refieren a una forma sólida cristalina de un compuesto químico, incluyendo, pero sin limitarse a, una forma cristalina de un único componente o de múltiples componentes, por ejemplo, un polimorfo de un compuesto; o un solvato, un hidrato, un clatrato, un cocrystal, una sal de un compuesto o un polimorfo del mismo. El término "formas cristalinas" y términos relacionados en el presente documento se refieren a las diversas modificaciones cristalinas de una sustancia dada, incluyendo, pero sin limitarse a, polimorfos, solvatos, hidratos, cocrystalos y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales y polimorfos de las mismas. Las formas cristalinas de una sustancia se pueden obtener por varios procedimientos, como es conocido en la técnica. Dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, recristalización por fusión, enfriamiento por fusión, recristalización por disolvente, recristalización en espacios confinados, tales como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o moldes, tales como, por ejemplo, en polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tales como, por ejemplo, contramoléculas cocrystalinas, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, trituración y trituración con gotas de disolvente.

Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas son conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, análisis termogravimétrico ("TGA"), calorimetría diferencial de barrido ("DSC"), difracción de polvo de rayos X ("XRPD"), difracción de rayos X de monocristal, espectroscopia vibratoria, por ejemplo, espectroscopia IR y Raman, resonancia magnética nuclear ("RMN") en estado sólido, microscopia óptica, microscopia óptica con fase caliente, microscopia electrónica de barrido ("SEM"), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas ("PSA"), análisis de área de superficie, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

Preparación del compuesto 190

De acuerdo con la presente invención, el compuesto 190, y sales del mismo, se pueden preparar a partir de los compuestos 170 y 181 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

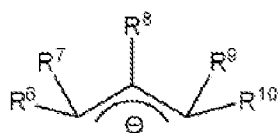


En algunos aspectos, el compuesto 190 (o sal del mismo) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento representado en la FIG. 5A y en la FIG. 5B.

5 El compuesto 190 (o una sal del mismo) se prepara a partir de una mezcla de reacción que comprende el compuesto 170, el compuesto 181, un catalizador de paladio, un sistema de disolventes que comprende agua y una base, y haciendo reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 190, o una sal del mismo. En determinados modos de realización, el sistema de disolventes comprende además un disolvente aprótico polar. En algunos modos de realización, el disolvente aprótico polar es un éster, tal como un éster de bajo peso molecular. En determinados modos de realización, el sistema de disolventes comprende un éster de bajo peso molecular, tal como un éster de alquilo inferior de ácido acético. En algunos modos de realización, el éster de bajo peso molecular es acetato de etilo o acetato de isopropilo. En determinados modos de realización, el sistema de disolventes comprende agua y acetato de etilo. En algunos modos de realización de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el uso de un sistema de disolventes que comprende agua y un éster, tal como un éster de bajo peso molecular, produce el compuesto 190, o una sal del mismo, con un mayor rendimiento, o con un menor nivel de impurezas, o ambos, que los procedimientos que usan un sistema de disolventes diferente.

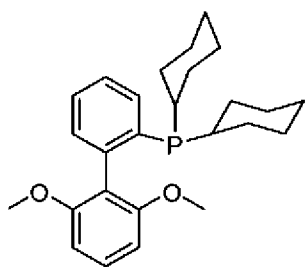
20 En algunos modos de realización, en la mezcla de reacción, la proporción de equivalentes del compuesto 181 con respecto al compuesto 170 es mayor de 1:1, de mayor de 1:1 a aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1,01:1, aproximadamente 1,05:1, aproximadamente 1,1:1, aproximadamente 1,15:1, aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1,25:1, aproximadamente 1,3:1, aproximadamente 1,35:1, aproximadamente 1,4:1, aproximadamente 1,45:1 o aproximadamente 1,5:1, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas.

25 El catalizador de paladio comprende una especie de paladio(II) que contiene un ligando de fosfina y al menos un enlace paladio-carbono. El fragmento que da lugar al enlace paladio-carbono es un alilo de fórmula:



30 en la que cada uno de R⁶ a R¹⁰ es H.

El ligando de fosfina es SPhos, que tiene la siguiente estructura:



35 El catalizador de Pd es una especie de paladio catiónica que comprende un contraión inorgánico u orgánico X. X se selecciona de un halógeno, un carboxilato, un sulfonato y un anión inorgánico. El carboxilato puede ser como se define en otra parte en el presente documento, tal como CH₃C(O)O⁻, tBuC(O)O⁻ o CF₃C(O)O⁻. El sulfonato puede ser como se define en otra parte en el presente documento, tal como triflato (CF₃SO₃⁻), tosilato, besilato o nosilato. El anión inorgánico puede ser como se define en otra parte en el presente documento, tal como PF₆⁻,

BF_4^- , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, NO_3^- y SO_4^{2-} . En un aspecto, X es CF_3SO_3^- .

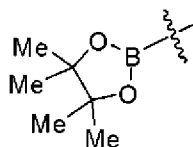
En algunos aspectos, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})]\text{CF}_3\text{SO}_3$, $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})]\text{CH}_3\text{CO}_2$, $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})]\text{NO}_3$, $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}]$, $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{crotil})\text{Cl}]$, $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})]\text{PF}_6$ y $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})]\text{CF}_3\text{CO}_2$. En un aspecto, el catalizador es $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})]\text{CF}_3\text{SO}_3$.

La proporción de equivalentes del catalizador de paladio con respecto al compuesto 170 es de aproximadamente 0,001:1, aproximadamente 0,0015:1, aproximadamente 0,002:1, aproximadamente 0,0025:1, aproximadamente 0,003:1, aproximadamente 0,004:1 o aproximadamente 0,0045:1, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,0045:1 o de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,003:1.

En algunos aspectos, la base de la mezcla de reacción es una base inorgánica. En algunos aspectos particulares, la base es K_3PO_4 o K_2HPO_4 .

En algunos aspectos, el sistema de disolventes de la mezcla de reacción comprende, predominantemente comprende, consiste esencialmente en o consiste en agua y al menos un disolvente aprótico como se define en otra parte en el presente documento. La proporción de volumen del disolvente aprótico con respecto al agua es de aproximadamente 1:0,05, aproximadamente 1:0,1, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5 o aproximadamente 1:2, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:2 o de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:1. En algunos modos de realización particulares, el disolvente aprótico es un éster. En determinados modos de realización, el disolvente aprótico es un éster de bajo peso molecular, tal como un éster de ácido acético con alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-3} . En algunos modos de realización, el éster es acetato de isopropilo o acetato de etilo. En algunos aspectos particulares, el sistema de disolventes comprende agua y acetato de etilo, predominantemente comprende agua y acetato de etilo, consiste esencialmente en agua y acetato de etilo o consiste en agua y acetato de etilo. En algunos aspectos, la proporción del volumen del sistema de disolventes en la mezcla de reacción con respecto al peso del compuesto 170 puede ser inferior a 20:1 l/kg, aproximadamente 5:1 l/kg, aproximadamente 7,5:1 l/kg, aproximadamente 10:1 l/kg, aproximadamente 12,5:1 l/kg, aproximadamente 15:1 l/kg, aproximadamente 20:1 l/kg, aproximadamente 25:1 l/kg o aproximadamente 30:1 l/kg, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 30:1 l/kg, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1 l/kg, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1 l/kg o de aproximadamente 7,5:1 a aproximadamente 12,5:1 l/kg. En determinados modos de realización, el uso de un sistema de disolventes que comprende agua y un éster (tal como acetato de etilo) da como resultado un mayor rendimiento del producto, o una menor cantidad de impurezas, o ambos, en comparación con el uso de otros sistemas de disolventes. En algunos modos de realización, la proporción de acetato de etilo con respecto a agua es de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:0,8, o de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:0,5, o de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:0,3.

En algunos aspectos, el catalizador es $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})]\text{CF}_3\text{SO}_3$, el sistema de disolventes predominantemente comprende acetato de etilo y agua, en el que la proporción de volumen de acetato de etilo con respecto a agua es de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:1 (tal como aproximadamente 1:0,3), y el boronato es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de estructura:



En algunos modos de realización, la temperatura de reacción para formar el compuesto 190 es mayor de aproximadamente 40 °C, mayor de aproximadamente 50 °C, mayor de aproximadamente 60 °C, mayor de aproximadamente 70 °C, o entre de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C, entre de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C, entre de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C, entre de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C, es de aproximadamente 60 °C, es de aproximadamente 70 °C o es de aproximadamente 80 °C. En algunos modos de realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 70 °C. En algunos modos de realización, el sistema de disolventes comprende acetato de etilo y agua, y se usa una temperatura de aproximadamente 70 °C.

Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 170 es inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1. En algunos modos de realización, se considera que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 170 es inferior a 0,5 o no es detectable. El tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5

horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas o aproximadamente 12 horas. En algunos aspectos, el tiempo de reacción para la finalización es inferior a 5 horas, tal como inferior a 2 horas o inferior a 3 horas. En algunos modos de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora o aproximadamente 2 horas.

Sin quedar vinculado a ninguna teoría, la combinación de sistema de disolventes, catalizador y temperatura descrita en el presente documento puede dar lugar a tiempos de reacción menores que otras combinaciones. Por ejemplo, en algunos modos de realización, una combinación de un catalizador que comprende una especie de paladio(II) que contiene un ligando de fosfina y al menos un enlace paladio-carbono, un sistema de disolventes que comprende agua y un éster (tal como un éster de bajo peso molecular, tal como acetato de etilo) y una temperatura de reacción de entre aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C (tal como entre aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C, tal como aproximadamente 70 °C) puede dar lugar a la producción del compuesto 190 o una sal del mismo con rendimientos mayores en un periodo de tiempo más corto (tal como inferior a 5 horas, inferior a 3 horas o inferior a 2 horas), o con menores impurezas, o ambos, en comparación con otras condiciones.

En algunos aspectos de la invención, los procedimientos de producción del compuesto 190 (o una sal del mismo) comprenden además una o más etapas de purificación. En algunos modos de realización, las una o más etapas de purificación comprenden uno o más lavados acuosos, por ejemplo, dos lavados acuosos o tres lavados acuosos. En determinados modos de realización, las una o más etapas de purificación comprenden un lavado con N-acetil-cisteína acuosa, seguido de un lavado con base acuosa y, a continuación, un lavado con agua. En determinados modos de realización, se incluyen etapas de purificación adicionales, tales como filtración.

En algunos de dichos aspectos, se puede ajustar la temperatura de la mezcla de productos de reacción de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C (tal como aproximadamente 20 °C) y combinar con agitación con N-acetil-L-cisteína acuosa que tiene una concentración de N-acetil-L-cisteína de aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 5,5 % en peso, aproximadamente un 6 % en peso o aproximadamente un 9 % en peso, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente un 3 % en peso a aproximadamente un 9 % en peso). La proporción de peso de N-acetil-L-cisteína con respecto al compuesto 190 puede ser de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:25, o de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:20, o aproximadamente 1:15. La proporción del volumen de N-acetil-L-cisteína acuosa (tal como de aproximadamente un 3 % en peso a aproximadamente un 9 % en peso de N-acetil-L-cisteína acuosa) con respecto al peso del compuesto 190 puede ser de aproximadamente 1 l/kg, aproximadamente 2 l/kg o aproximadamente 3 l/kg, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 1 l/kg a aproximadamente 3 l/kg. Después de la agitación con N-acetil-L-cisteína acuosa, en algunos modos de realización se añade disolvente orgánico adicional con agitación. El disolvente orgánico adicional puede ser el mismo disolvente orgánico presente en la reacción, por ejemplo, un éster de bajo peso molecular tal como acetato de etilo. En algunos modos de realización, la proporción del disolvente orgánico adicional con respecto al peso del compuesto 190 es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:2,5. Se separa una capa acuosa y se recoge una capa orgánica que comprende el compuesto 190. La capa orgánica se puede combinar además opcionalmente con una solución de base, en la que la concentración de base puede ser de aproximadamente un 3 % en peso a aproximadamente un 7 % en peso, o aproximadamente un 5 % en peso. En algunos modos de realización, la base es bicarbonato de sodio (NaHCO₃). En determinados modos de realización, la proporción del volumen de la solución de base con respecto al peso del compuesto 190 puede ser de aproximadamente 0,5 l/kg, aproximadamente 1 l/kg, aproximadamente 1,5 l/kg, aproximadamente 2 l/kg o aproximadamente 2,5 l/kg, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 0,5 l/kg a aproximadamente 2,5 l/kg. En dichos aspectos, se separa una capa acuosa y se recoge una capa orgánica que comprende el compuesto 190. La capa orgánica que comprende el compuesto 190 se puede, en algunos modos de realización, someter a etapas de lavado adicionales, tales como un lavado con agua. En algunos modos de realización, la capa orgánica que comprende el compuesto 190 se combina con agua bajo agitación. En determinados modos de realización, la proporción del volumen de agua con respecto al peso del compuesto 190 puede ser aproximadamente 0,5 l/kg, aproximadamente 1 l/kg, aproximadamente 2 l/kg, aproximadamente 3 l/kg o aproximadamente 4 l/kg, o intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 0,5 l/kg a aproximadamente 4 l/kg, o de aproximadamente 1 l/kg a aproximadamente 3 l/kg, o aproximadamente 2 l/kg. En dichos aspectos, se separa una capa acuosa y se recoge una capa orgánica que comprende el compuesto 190. En algunos aspectos, cualquiera de las diversas capas orgánicas que comprenden el compuesto 190 se puede poner en contacto con carbón vegetal activado, tal como filtración a través de un lecho de carbón vegetal o suspendiendo carbón activado en la fase orgánica, seguido de separación y retirada del carbón vegetal, tal como por filtración o centrifugación. En determinados modos de realización, se produce una sal del compuesto 190, y todas las comparaciones y/o proporciones realizadas en relación con la cantidad del compuesto 190 son, en su lugar, en relación con la cantidad de sal del compuesto 190.

El compuesto 190 se puede aislar opcionalmente de la mezcla de productos de reacción o de la capa orgánica

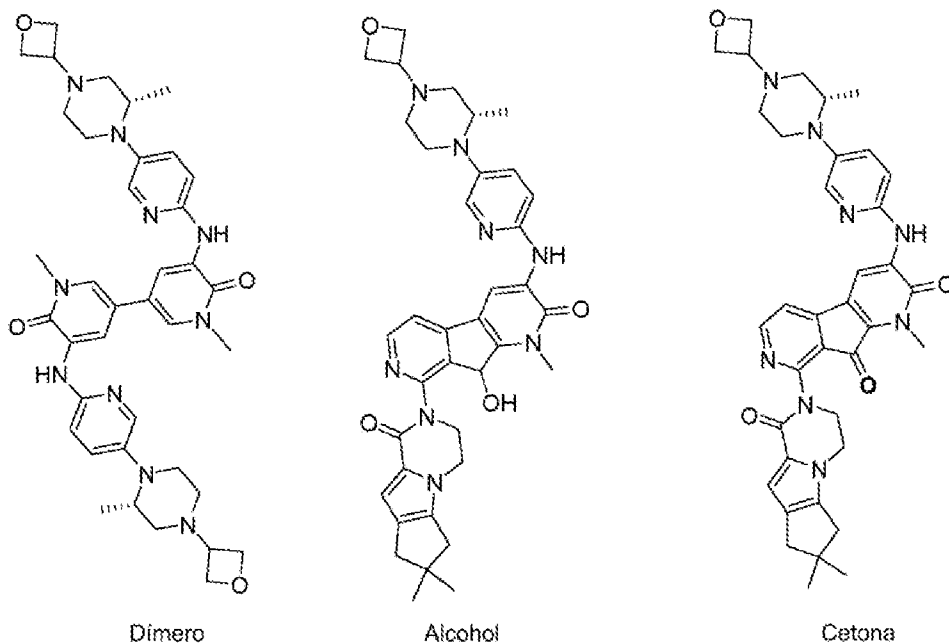
que comprende el compuesto 190 de la(s) etapa(s) de procesamiento. Dicho aislamiento puede incluir, por ejemplo, una o más etapas de cambio de disolvente, destilación y/o cristalización. En algunos de dichos aspectos, la capa orgánica recogida que comprende el compuesto 190 se puede procesar por una etapa de cambio de disolvente, donde el disolvente aprótico se puede cambiar por un disolvente prótico polar como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos, el disolvente prótico polar es un alcohol. En algunos de dichos aspectos, el disolvente prótico polar es etanol. En algunos de dichos aspectos, el cambio de disolvente se puede realizar reduciendo el volumen de la composición que comprende el compuesto 190 por destilación a vacío, y se puede diluir el volumen reducido que comprende el compuesto 190 con el disolvente prótico polar. Por ejemplo, se puede diluir un volumen reducido que comprende el compuesto 190 con un disolvente prótico polar a una proporción de 1:6, 1:5, 1:4, 1:3 o 1:2, o cualquier intervalo en las mismas, tal como de 1:6 a 1:1, o de 1:5 a 1:4, o aproximadamente 1:4,5. En algunos modos de realización, la proporción del volumen de disolvente prótico polar con respecto al peso del compuesto 190 es de aproximadamente 20 l/kg, 15 l/kg, 10 l/kg, 5 l/kg, o intervalos en las mismas, tales como de aproximadamente 20 l/kg a aproximadamente 5 l/kg, o de aproximadamente 15 l/kg a aproximadamente 5 l/kg, o es de aproximadamente 10 l/kg. En algunos modos de realización, se añade disolvente prótico al volumen reducido que comprende el compuesto 190 hasta un volumen total de disolvente de aproximadamente 20 a aproximadamente 5 l de disolvente por kg de compuesto 190 o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 l de disolvente por kg de compuesto 190 para producir una solución diluida del compuesto 190. Se puede tratar la mezcla diluida opcionalmente con carbón activado como se describe en el presente documento. Se puede reducir el volumen de la solución del compuesto 190 purificado por destilación hasta un volumen reducido de, tal como de aproximadamente 3 a aproximadamente 13 l, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 l, de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 l o de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 l de disolvente por kg de compuesto 190. Se puede repetir la etapa de dilución con y destilación del disolvente prótico polar (etanol) una o más veces. En algunos modos de realización, las etapas de dilución con y destilación del disolvente prótico polar se realizan una o más veces hasta que el contenido de disolvente aprótico residual sea inferior a un 10 % p/p, o inferior a un 8 % p/p, o inferior a un 6 % p/p, o inferior a un 4 % p/p. En algunos modos de realización, los procedimientos en el presente documento comprenden además cristalizar el compuesto 190, o una sal del mismo. Dicha cristalización puede, por ejemplo, seguir a las etapas de cambio y/o destilación de disolvente descritas en el presente documento. Se puede enfriar la solución del compuesto 190, tal como hasta menos de 25 °C, para cristalizar el compuesto 190 purificado. En algunos modos de realización, se enfría la solución a de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C, tal como aproximadamente 75 °C, a continuación, se enfría a de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, tal como aproximadamente 5 °C. Los cristales del compuesto 190 purificado se pueden recoger, tal como por filtración o centrifugación, y secar para proporcionar cristales del compuesto 190 seco purificado, o una sal del mismo. En algunos modos de realización, se siembra la solución del compuesto 190 con cristales del compuesto 190 para promover la cristalización. En algunos modos de realización, los cristales de siembra se añaden como una composición sólida (por ejemplo, como cristales secos, o cristales esencialmente secos, o cristales que comprenden menos de un 5 % o menos de un 1 % de disolvente). En otros modos de realización, se siembra la solución del compuesto 190 con una suspensión del compuesto 190 en disolvente prótico para promover la cristalización. En algunos de dichos modos de realización, la suspensión comprende de aproximadamente un 2,5 % a aproximadamente un 10 % en peso, o de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 8 % en peso, del compuesto 190 en un disolvente prótico (tal como un alcohol, por ejemplo, etanol). En determinados modos de realización, se siembra la solución a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C, tal como aproximadamente 75 °C, a continuación, se enfría la solución sembrada a de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, tal como aproximadamente 5 °C, para producir cristales. En algunos modos de realización, se agita la solución enfriada durante al menos 5 horas, al menos 7 horas, al menos 9 horas, al menos 11 horas o entre, por ejemplo, de 5 a 15 horas y, a continuación, se aíslan los cristales. Se pueden recoger los cristales del compuesto 190 por filtración o centrifugación y lavar con alcohol C₁₋₄ y/o agua fríos. En algunos de dichos aspectos, se pueden lavar los cristales con alcohol, agua/alcohol (por ejemplo, en una proporción 1:1 v/v) y, a continuación, alcohol. En algunos de dichos aspectos, el alcohol es metanol. Se pueden secar los cristales del compuesto 190 lavados a vacío, por ejemplo, a una temperatura de desde aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C (tal como de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 65 °C o de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C) y un vacío de aproximadamente 2-10 mbar.

El rendimiento del compuesto 190, o una sal del mismo, basado en el compuesto 170 es de al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. En algunos modos de realización, el rendimiento es de al menos un 91 %. En algunos modos de realización, el rendimiento es de al menos un 93%. En determinados modos de realización, el rendimiento es de al menos un 96 %. En algunos modos de realización, la pureza del compuesto 190 es de al menos un 99 % en área, al menos un 99,5 % en área, al menos un 99,6 % en área, al menos un 99,7 % en área, al menos un 99,8 % en área o al menos un 99,9 % en área por HPLC. En algunos modos de realización, el contenido del compuesto 190, o una sal del mismo, es de al menos un 98,5 % p/p, al menos un 99 % p/p o al menos un 99,5 % p/p. El contenido de una impureza de dímero, representada a continuación, es inferior a un 0,15 % en área, inferior a un 0,1 % en área, inferior a un 0,05 % en área o es indetectable, como se mide por un procedimiento de HPLC de acuerdo con la presente divulgación. En algunos modos de realización, el contenido de una impureza de dímero, representada a continuación, es inferior a un 0,29 % p/p, o inferior a un 0,25 % p/p, o inferior a un 0,2 % p/p, o inferior a un 0,15 % p/p, o inferior a un 0,1 %

p/p. En algunos modos de realización, el contenido combinado de una impureza de cetona y alcohol, representada a continuación, es inferior a un 0,3 % en área, inferior a un 0,25 % en área, inferior a un 0,2 % en área, inferior a un 0,15 % en área, inferior a un 0,1 % en área, inferior a un 0,05 % en área, no superior a un 0,05 % en área o es indetectable, como se mide por HPLC. En determinados modos de realización, el % en área se evalúa usando el procedimiento de HPLC de acuerdo con la presente divulgación.

El sistema catalítico de la presente divulgación muestra una actividad mucho mayor para el acoplamiento de los compuestos 170 y 181 para proporcionar el compuesto 190 en comparación con los sistemas catalíticos divulgados previamente que emplean un catalizador Pd(dppf)Cl₂. La mayor actividad da como resultado una carga de catalizador de tan solo aproximadamente 0,1 % mol o aproximadamente 0,2 % mol (0,001 eq. o aproximadamente 0,002 eq.) basado en el compuesto 170 en comparación con la carga divulgada previamente de aproximadamente 1 % mol. El sistema de catalizador mejorado tiene la ventaja de mayores rendimientos y menores impurezas de subproductos, como se ha descrito en el presente documento y se ilustra en los ejemplos. Por ejemplo, en algunos modos de realización, el presente sistema catalítico proporciona un rendimiento del compuesto 190, basado en el compuesto 170, de al menos un 90 % o al menos un 93 %; y un contenido de impureza de dímero inferior a un 0,15 % en área, o inferior a un 0,1 % en área, o es indetectable. El rendimiento incrementado y el perfil de impurezas disminuido usando el sistema catalítico mejorado descrito en el presente documento se pueden reflejar, en particular, en mayores tamaños de lotes, tal como cuando se usan más de 100 g de material de partida 170, tal como al menos 100 g, al menos 250 g, al menos 500 g, al menos 750 g, al menos 1 kg o al menos 2 kg del compuesto 170. En los procedimientos descritos previamente para producir el compuesto 190, el incremento del tamaño de lote (tal como de 50 g a 0,75 kg de material de partida 170) dio como resultado una disminución en el rendimiento del compuesto 190 obtenido. Por tanto, en determinados aspectos, el sistema catalítico descrito en el presente documento da como resultado, de forma ventajosa, mayores rendimientos del compuesto 190 con menores niveles de impurezas tales como impurezas de dímero, alcohol y cetona, cuando se preparan tamaños de lotes más grandes del compuesto 190 (por ejemplo, al menos 1 kg, o al menos 5 kg, o al menos 50 kg, o al menos 100 kg, o al menos 150 kg, o aproximadamente 175 kg, tal como 160-185 kg). Además, en algunos modos de realización, el sistema catalítico descrito en el presente documento presenta mayor actividad en un sistema de disolventes que comprende agua y un disolvente de éster aprótico, en comparación con los sistemas de disolventes usados previamente. El uso de un sistema de disolventes que comprende agua y un disolvente aprótico, en el que el disolvente es un éster, en combinación con el sistema catalítico descrito en el presente documento da como resultado un mayor rendimiento, o menor nivel de impurezas, o ambos, en comparación con sistemas anteriores que usan otros disolventes. Además, los procedimientos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo a mayores temperaturas y/o tiempos de reacción más cortos, en comparación con los procedimientos anteriores, y la modificación de estos parámetros puede tener ventajas adicionales.

La presente combinación de catalizador, disolvente y base, denominada sistema catalítico, proporciona además una pureza del compuesto 190 del orden de aproximadamente un 99,8 % en área (HPLC) o mayor en comparación con la pureza de hasta un 99,5 % en área descrita por procedimientos previos. Junto con un perfil de impurezas mejorado, el presente sistema catalítico proporciona una reducción significativa en la generación de determinadas impurezas que son difíciles de retirar, obviando de este modo la necesidad de determinadas etapas de purificación. Por ejemplo, tres impurezas de subproductos de la reacción de acoplamiento de los compuestos 170-181 incluyen una impureza de dímero, una impureza de *sec*-alcohol y una impureza de cetona como sigue:



Los perfiles de impurezas representativos del compuesto 190 para los sistemas catalíticos divulgados previamente y presentes se muestran en la tabla a continuación, usando el mismo procedimiento de HPLC para la cuantificación.

5

Impureza	Sistema catalítico previo	Sistema catalítico presente
Dímero	Aproximadamente un 0,3 a aproximadamente un 0,5 % p/p	No detectado
sec-alcohol	No detectado	No detectado
Cetona	Hasta aproximadamente un 0,3 % en área	Hasta aproximadamente un 0,06 % en área

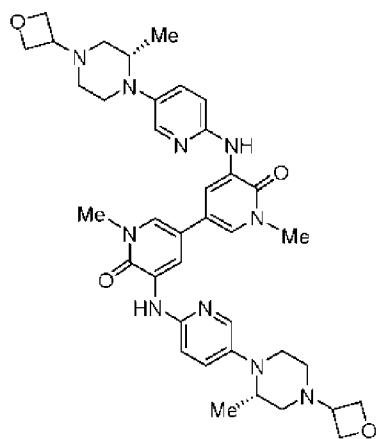
La combinación del sistema catalítico descrito en el presente documento, el sistema de disolventes que comprende un éster y una temperatura de reacción incrementada en comparación con procedimientos previos proporciona, de forma ventajosa, uno o más (incluyendo una combinación de algunos o todos) de: mayores rendimientos del compuesto 190 (en particular, en tamaños de lotes más grandes), menores niveles de impurezas (incluyendo la disminución de algunas impurezas por debajo de niveles detectables), un procesamiento de reacción más eficaz y tiempos de reacción más cortos que los requeridos previamente.

10

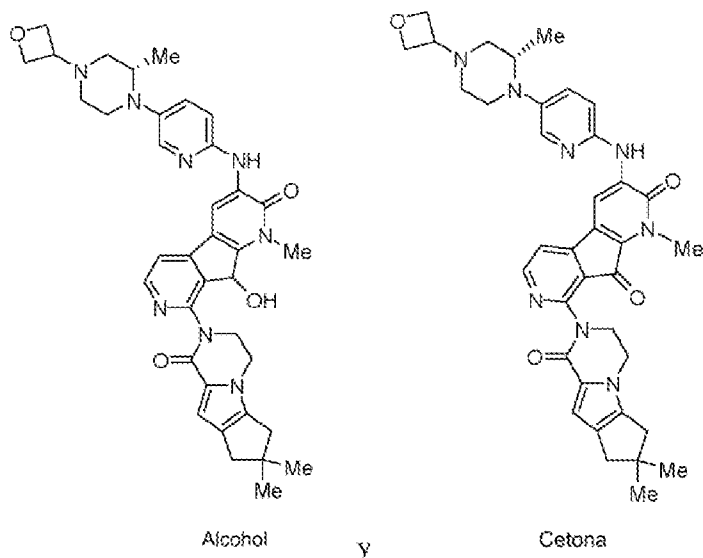
Además, en el presente documento se proporcionan (solo como referencia) composiciones que comprenden el compuesto 190, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal del mismo, con bajos niveles de impurezas. Dichas composiciones pueden comprender, por ejemplo, al menos un 98,5 % p/p, al menos un 99,0 % p/p, al menos un 99,3 % p/p, al menos un 99,5 % p/p o al menos un 99,7 % p/p del compuesto 190, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal del mismo. En algunos modos de realización de referencia, la composición tiene una pureza de compuesto 190 de al menos un 99 % en área, al menos un 99,5 % en área, al menos un 99,6 % en área, al menos un 99,7 % en área, al menos un 99,8 % en área o al menos un 99,9 % en área por HPLC. En algunos modos de realización de referencia, la composición tiene un contenido de una impureza de dímero inferior a un 0,15 % en área, inferior a un 0,10 % en área, inferior a un 0,05 % en área, o no es detectable, basado en el compuesto 190; o tiene un contenido de impureza de dímero inferior a un 0,29 % p/p, inferior a un 0,25 % p/p, inferior a un 0,2 % p/p, inferior a un 0,15 % p/p o inferior a un 0,1 % p/p; en la que la impureza de dímero tiene la estructura

20

25



5 En algunos modos de realización de referencia, la composición tiene un contenido combinado de una impureza de alcohol y cetona basada en el compuesto 190 que es inferior a un 0,35 % en área, inferior a un 0,30 % en área, inferior a un 0,25 % en área, inferior a un 0,20 % en área, inferior a un 0,15 % en área, inferior a un 0,1 % en área, inferior a un 0,05 % en área, no superior a un 0,05 % en área, o es indetectable, en la que las impurezas de alcohol y cetona tienen la estructura:

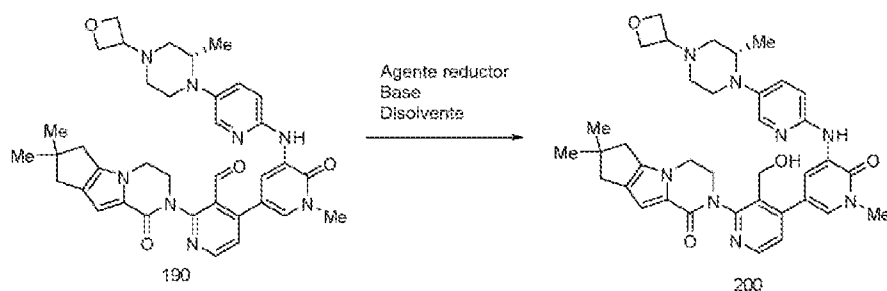


10 En algunos modos de realización de referencia, la composición comprende al menos 1 kg, al menos 2 kg, al menos 5 kg, al menos 25 kg, al menos 50 kg, al menos 75 kg, al menos 100 kg, al menos 125 kg, al menos 150 kg o al menos 175 kg del compuesto 190, por ejemplo, entre 1-200 kg, o entre 5-100 kg, o entre 50-200 kg, o entre 100-200 kg del compuesto 190.

15 En determinados modos de realización de referencia, se produce un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal del compuesto 190, y todas las comparaciones y/o proporciones realizadas en relación con la cantidad del compuesto 190 son, en su lugar, en relación con la cantidad de estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal del compuesto 190.

20 *Preparación del compuesto 200*

25 El compuesto 200 (o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero o sal del mismo) se prepara a partir de una segunda mezcla de reacción que comprende el compuesto 190 (o una sal del mismo), un agente reductor, una base y un disolvente. Se hace reaccionar la segunda mezcla de reacción para reducir el resto aldehído del compuesto 190 y formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 200, como se representa, en general, a continuación.



En algunos aspectos, el compuesto 200 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento representado en la FIG. 6.

5

En algunos aspectos, el disolvente se selecciona de alcoholes C₁₋₄, éteres y éteres cíclicos. En algunos aspectos particulares, el disolvente es un disolvente aprótico, tal como THF, éter metil-*tert*-butílico o 2-Me-THF. La proporción del volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 190 puede ser de aproximadamente 2:1 l/kg, aproximadamente 3:1 l/kg, aproximadamente 4:1 l/kg, aproximadamente 5:1 l/kg, aproximadamente 6:1 l/kg, aproximadamente 7:1 l/kg, aproximadamente 8:1 l/kg, aproximadamente 9:1 l/kg, aproximadamente 10:1 l/kg, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 l/kg o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 8:1 l/kg. En algunos aspectos, el disolvente predominantemente comprende o consiste en THF. En algunos aspectos, la base de la mezcla de reacción es una base inorgánica, tal como un hidróxido alcalino. En uno de dichos aspectos, la base es hidróxido de sodio. La proporción de equivalentes de la base con respecto al compuesto 190 es de aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 0,2:1, aproximadamente 0,3:1, aproximadamente 0,4:1, aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 0,6:1, aproximadamente 0,7:1, aproximadamente 0,8:1 o aproximadamente 0,9:1, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,9:1 o de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 0,7:1. En cualquiera de los diversos aspectos, el agente reductor es como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos particulares, el agente reductor es borohidruro de sodio. La proporción de equivalentes del agente reductor con respecto al compuesto 190 es de aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 0,2:1, aproximadamente 0,3:1, aproximadamente 0,4:1, aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 0,6:1, aproximadamente 0,7:1, aproximadamente 0,8:1 o aproximadamente 0,9:1, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,9:1 o de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 0,8:1. En algunos modos de realización, la base y el agente reductor se añaden a la mezcla de reacción en forma de sólidos, o una solución acuosa, o una combinación. En algunos modos de realización, la base y el agente reductor se añaden por separado, mientras que en otros modos de realización se añaden juntos. En algunos modos de realización, la base y el agente reductor se añaden a la mezcla de reacción juntos, por ejemplo, como una mezcla acuosa. En determinados modos de realización, la proporción molar de base:agente reductor es de aproximadamente 0,5:1 a 0,5:2, tal como de aproximadamente 0,5:1,25 a 0,5:1,75, por ejemplo aproximadamente 0,5:1,57.

La temperatura de reacción para formar el compuesto 200 es, de forma adecuada, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C o aproximadamente 60 °C. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 200 es inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1. En algunos aspectos, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de 0,5 horas, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas o más. El rendimiento del compuesto 200, o una sal del mismo, es de al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 % o al menos un 95 %, y la pureza del compuesto 200 es de al menos un 99 % en área, al menos un 99,5 % en área, al menos un 99,9 % en área o un 100 % en área por HPLC. En algunos modos de realización, el rendimiento del compuesto 200, o una sal del mismo, es de al menos un 90 % y la pureza es al menos un 99,9 % en área por HPLC.

En algunos aspectos, se puede aislar el compuesto 200 de la mezcla de productos de reacción. En algunos de dichos aspectos, el compuesto 200 se puede aislar mezclando la segunda mezcla de productos de reacción con una solución acuosa de una base, tal como una base inorgánica (por ejemplo, fosfato monopotásico); o mezclando con una solución acuosa de un ácido inorgánico, tal como ácido fosfórico (es decir, H₃PO₄). En algunos modos de realización, la base acuosa o ácido inorgánico acuoso en una proporción de volumen con respecto al peso del compuesto 200 de desde aproximadamente 0,51 a aproximadamente 21 de aproximadamente 10 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de solución de base o ácido (por ejemplo, fosfato monopotásico o ácido fosfórico) acuoso por kg del compuesto 200. En algunos modos de realización, dicha mezcla se realiza a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 50 °C, tal como aproximadamente 20 °C, o aproximadamente 30 °C, o aproximadamente 40 °C. Se separa una capa

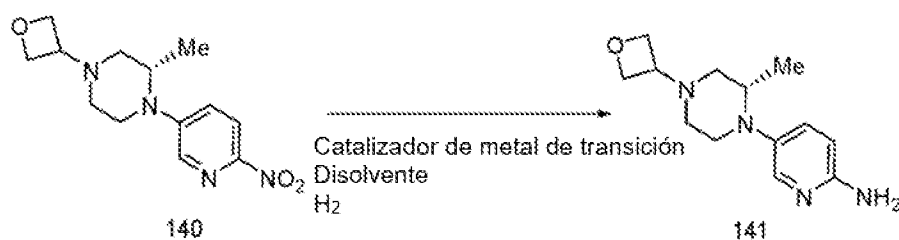
acuosa y se recoge una capa orgánica que comprende el compuesto 200 en solución. Se puede tratar opcionalmente la capa orgánica que comprende el compuesto 200 con carbón vegetal activado. Se puede filtrar la capa orgánica que comprende el compuesto 200.

5 En algunos aspectos donde el disolvente es un disolvente aprótico (por ejemplo, THF), se puede destilar el filtrado hasta un volumen de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4 l/kg de compuesto 200. Se puede añadir un disolvente adecuado, tal como un alcohol C₁₋₄ (por ejemplo, metanol), al filtrado destilado hasta un volumen total de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 8 l/kg de compuesto 200. En algunos aspectos, se pueden añadir de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8 por ciento en peso de cristales de siembra del compuesto 200 para formar una mezcla. La mezcla se puede destilar para reducir el volumen en al menos 1 l/kg del compuesto 200, por ejemplo aproximadamente 2 l/kg, aproximadamente 3 l/kg, aproximadamente 4 l/kg, aproximadamente 5 l/kg, aproximadamente 6 l/kg, aproximadamente 7 l/kg o aproximadamente 8 l/kg. En algunos aspectos, el destilado se puede dejar en reposo durante al menos una hora, tal como aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas o aproximadamente 4 horas a una temperatura de al menos 40 °C, por ejemplo, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 40 °C o aproximadamente 65 °C. La mezcla destilada del compuesto 200 se puede enfriar, tal como hasta menos de 20 °C, para formar una suspensión de compuesto 200 cristalizado a partir de la mezcla enfriada. En algunos modos de realización, los cristales se pueden comenzar a formar antes de la destilación. La suspensión se puede dejar en reposo durante una cantidad de tiempo, tal como, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas o aproximadamente 4 horas. Opcionalmente, se pueden recoger y secar los cristales del compuesto 200. El secado se puede realizar, de forma adecuada, a vacío y con una purga con gas inerte (por ejemplo, argón o nitrógeno) a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C o aproximadamente 60 °C durante un tiempo suficiente para retirar la cantidad deseada de disolvente, tal como, por ejemplo, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas o aproximadamente 30 horas.

En algunos aspectos, se pueden recrystalizar los cristales del compuesto 200 purificado en una etapa de purificación. En algunos de dichos aspectos, se puede combinar el compuesto 200 con un alcohol C₁₋₄ (por ejemplo, etanol) en una proporción de volumen de alcohol con respecto al peso de compuesto 200 de desde aproximadamente 1 l/kg a aproximadamente 10 l/kg o de aproximadamente 1 l/kg a aproximadamente 5 l/kg o de aproximadamente 4 l/kg a aproximadamente 10 l/kg o de aproximadamente 6 l/kg a aproximadamente 8 l/kg, y con tolueno en una proporción de volumen de tolueno con respecto al peso de compuesto 200 de desde aproximadamente 1 l/kg a aproximadamente 5 l/kg o de aproximadamente 1,5 l/kg a aproximadamente 3,5 l/kg y con agitación. Se puede calentar la mezcla, tal como a de aproximadamente 65 a aproximadamente 85 °C, con agitación y mantener hasta que se obtenga una solución. A continuación, se puede enfriar la solución, tal como a de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C, o de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C, y combinar con alcohol adicional y cristales de siembra. En algunos modos de realización, la solución enfriada se combina primero con alcohol adicional, por ejemplo, con suficiente alcohol adicional de modo que la proporción alcohol:tolueno sea de aproximadamente 90:10, o aproximadamente 80:20, o aproximadamente 70:30, o cualquier intervalo dentro de estas y, a continuación, se añaden cristales de siembra, tal como de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4 % en peso, o de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 3 % en peso, o de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 1,5 % en peso de cristales de siembra del compuesto 200, para formar una suspensión. En algunos modos de realización, la solución se enfría además entre la adición de alcohol y la adición de cristales de siembra. De forma alternativa, la solución se combina primero con cristales de siembra y, a continuación, con alcohol adicional, tal como de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4 % en peso, o de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 3 % en peso, o de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 1,5 % en peso de cristales de siembra del compuesto 200, para formar una suspensión; y, a continuación, se combina con alcohol en una proporción de volumen de alcohol con respecto al peso del compuesto 200 de desde aproximadamente 5 l/kg a aproximadamente 25 l/kg o de aproximadamente 10 l/kg a aproximadamente 20 l/kg. En cualquier aspecto, la suspensión se puede enfriar además, tal como, a de aproximadamente -5 a aproximadamente 15 °C, y mantener durante al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 4 horas o al menos 8 horas para cristalizar el compuesto 200. En algunos modos de realización, se involucran uno o más ciclos térmicos después de la etapa de enfriamiento inicial, tal como elevar la temperatura a entre de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, o de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 50 °C, mantener durante al menos 15 minutos, o al menos 30 minutos, o al menos 1 hora, a continuación, enfriar nuevamente a de aproximadamente -5 a aproximadamente 15 °C y mantener para cristalizar el compuesto 200. Se pueden recoger los cristales, tal como por filtración o centrifugación, y lavar con alcohol. Se pueden secar los cristales lavados a vacío con una purga con N₂ a de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 °C durante al menos 4 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas o al menos 20 horas para producir el compuesto 200 purificado.

65 *Preparación del compuesto 141 (solo como referencia)*

En algunos aspectos de la presente divulgación (solo como referencia), se puede preparar el compuesto 141 a partir del compuesto 140 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



5 El procedimiento para preparar el compuesto 141 comprende formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 140, un catalizador de metal de transición, hidrógeno y un disolvente adecuado. En algunos modos de realización de referencia, el procedimiento comprende: formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 140 y un disolvente que comprende disolvente orgánico y agua; y poner en contacto dicha mezcla de reacción con un catalizador de metal de transición en presencia de hidrógeno para formar una mezcla de productos que comprende el compuesto 141.

15 El compuesto 141 se puede producir por medio de procedimientos de procesamiento por lotes o procesamiento en flujo continuo.

20 En algunos modos de realización de referencia, el catalizador de metal de transición es uno que comprende uno o más metales de transición, y puede comprender, opcionalmente, uno o más componentes adicionales tales como uno o más metales no de transición, no metales, óxidos metálicos, soportes sólidos o cualquier combinación de los mismos. En algunos modos de realización de referencia, los uno o más metales de transición se seleccionan del grupo que consiste en Pd, Pt, Co, Ra y Ni. El catalizador de metal de transición se selecciona, de forma adecuada, de Pd/C, Ni esponja (que puede incluir Ra-Ni), Ra-Co, Pt/V en C y catalizadores de tipo Beller tales como Co en quitina, Ni-fen en SiO₂ o Ni-fen en TiO₂. En algunos aspectos de referencia, el catalizador se selecciona, de forma adecuada, de Ra-Ni, Ra-Co, Pt/V en C y catalizadores de tipo Beller tales como Co en quitina, Ni-fen en SiO₂ o Ni-fen en TiO₂. En algunos aspectos de referencia, el catalizador se selecciona, de forma adecuada, de Pd/C, Ni esponja (que puede incluir Ra-Ni), Pt/V en C, Co en quitina y Ni-fen en TiO₂. En un aspecto de referencia, el catalizador es Pt/V en C. Pt/V en C (es decir, platino y vanadio soportados en carbono) también se puede conocer como Pt-V/C o Pt/V/C. En algunos modos de realización de referencia, dicho catalizador se usa en un procedimiento de procesamiento por lotes. En algunos modos de realización de referencia, el catalizador comprende Pd, Pt, Al o C, o cualquier combinación de los mismos, tal como que comprende Pd o Pt y Al o C. En algunos modos de realización de referencia, el catalizador es Pd/Al₂O₃, Pt/Al₂O₃, Pd/C o Pt/C. En algunos modos de realización de referencia, el catalizador comprende Pd y Al, por ejemplo, es Pd/Al₂O₃. Como es conocido para los expertos en la técnica, existen formatos alternativos para describir catalizadores; por ejemplo, a veces se puede hacer referencia a un soporte usando el símbolo en algunos formatos o, de forma alternativa, usando "en". Por ejemplo, Pt/V en C también se puede denominar Pt/V/C o Pt-V/C; Pd/C se puede denominar Pd en C; Co en quitina, Ni-fen en SiO₂ y Ni-fen en TiO₂ se pueden denominar, de forma alternativa, Co/quitina, Ni-fen/SiO₂ y Ni-fen/TiO₂, respectivamente; y así sucesivamente.

40 En algunos modos de realización de referencia, dicho catalizador se usa en un procedimiento de procesamiento en flujo continuo. Un catalizador usado en el procesamiento en flujo continuo puede estar en forma de, por ejemplo, un catalizador de lecho empaquetado o un catalizador inmovilizado. Los catalizadores inmovilizados pueden incluir aquellos formados por electrochapado, recubrimiento por pulverización o recubrimiento en suspensión del catalizador en un soporte sólido. Los soportes sólidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, soportes basados en polímeros, basados en carbono o basados en metales, o cualquier combinación de los mismos (por ejemplo, soportes de carbono basados en polímeros). En algunos modos de realización de referencia, el catalizador inmovilizado comprende un soporte de mezclador estático catalítico (CSM). Se pueden usar uno o más de dichos soportes. Dichos CSM se pueden preparar, por ejemplo, por medio de procedimientos que comprenden técnicas de impresión 3D o fusión selectiva por láser.

50 Los catalizadores de tipo Beller son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Formenti, D. *et al.*, "A State-of-the-Art Heterogeneous Catalyst for Efficient and General Nitrile Hydrogenation", Chem. Eur. J. 2020, 26, 15589; Sahoo, B., *et al.*, "Biomass-Derived Catalysts for Selective Hydrogenation of Nitroarenes", ChemSusChem 2017, 10, 3035; y Bachmann, S., *et al.*, "Nitrogen containing biopolymer-based Catalysts, a Process for their Preparation and Uses thereof", documento WO2018/114777. Los catalizadores pueden comprender, de forma adecuada, un contenido de metal de transición de aproximadamente un 1 % en peso, aproximadamente un 2 % en peso, aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 4 % en peso, aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 6 % en peso, aproximadamente un 7 % en peso, aproximadamente un 8 % en peso, aproximadamente un 9 % en peso, aproximadamente un 10 % en peso, aproximadamente un 11 % en peso, aproximadamente un 12 % en peso, aproximadamente un 13 % en peso, aproximadamente un 14 % en peso,

aproximadamente un 15 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso o aproximadamente un 25 % en peso, y cualquier intervalo construido a partir de los mismos, tal como de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso, de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 15 % en peso o de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso. En algunos aspectos de referencia, los catalizadores de Ni y Co pueden comprender, de forma adecuada, un contenido de metal de transición de aproximadamente 0,5 % mol, 1 % mol, 1,5 % mol, 2 % mol, 2,5 % mol, 3 % mol, 3,5 % mol, 4 % mol, 4,5 % mol, 5 % mol, 6 % mol, 7 % mol, 8 % mol, 9 % mol o 10 % mol, y cualquier intervalo construido a partir de los mismos, tal como de aproximadamente 0,5 % mol a aproximadamente 10 % mol, de aproximadamente 1 % mol a aproximadamente 7 % mol o de aproximadamente 2 % mol a aproximadamente 5 % mol. La cantidad catalítica de metal de transición es, de forma adecuada, aproximadamente un 0,1 % en peso, aproximadamente un 0,5 % en peso, aproximadamente un 1 % en peso, aproximadamente un 2 % en peso, aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 4 % en peso, aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 6 % en peso, aproximadamente un 7 % en peso, aproximadamente un 8 % en peso, aproximadamente un 9 % en peso o aproximadamente un 10 % en peso, y cualquier intervalo construido a partir de los mismos, tal como de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso, de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso, de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso o de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 4 % en peso. En el caso de los catalizadores de Ni y Co, la cantidad catalítica es de aproximadamente 0,5 % mol, aproximadamente 1 % mol, aproximadamente 1,5 % mol, aproximadamente 2 % mol, aproximadamente 2,5 % mol, aproximadamente 3 % mol, aproximadamente 3,5 % mol, aproximadamente 4 % mol, aproximadamente 5 % mol, aproximadamente 6 % mol o aproximadamente 7 % mol, y cualquier intervalo construido a partir de los mismos, tal como de aproximadamente 0,5 % mol a aproximadamente 7 % mol, de aproximadamente 1 % mol a aproximadamente 5 % mol o de aproximadamente 2 % mol a aproximadamente 4 % mol. En referencia a la cantidad de catalizador, el % en peso se puede referir al peso de un catalizador húmedo, tal como un catalizador que contiene algo de agua y no se ha secado completamente. Por ejemplo, catalizadores tales como Pt-V en C y Pd/C, si no están completamente secos, pueden contener aproximadamente un 50 % de agua en peso, o entre de aproximadamente un 50 % a aproximadamente 70 % de agua en peso, tal como de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 65 % de agua en peso. Por tanto, en algunos modos de realización de referencia, como ejemplo, aproximadamente un 2 % p/p de carga de catalizador de un catalizador húmedo puede corresponder a aproximadamente un 0,76 % p/p de catalizador seco. En algunos modos de realización de referencia, la carga de catalizador es de aproximadamente un 0,5 % p/p a aproximadamente un 1 % p/p de catalizador seco. En otros modos de realización de referencia, el % en peso se puede referir al peso de un catalizador seco; por ejemplo, los catalizadores de tipo Beller son típicamente secos. Las referencias a % mol se refieren a la cantidad molar de la especie catalítica independientemente del contenido de agua.

En algunos aspectos de referencia, el disolvente se selecciona de un disolvente apolar, un disolvente aprótico polar y un disolvente prótico polar. En algunos aspectos de referencia, el disolvente se selecciona de alcoholes, éteres, ésteres, tolueno, diclorometano, agua y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos de referencia, el disolvente se selecciona de éteres (incluyendo éteres cíclicos), alcoholes y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos de referencia, el disolvente se selecciona de metanol, etanol, isopropanol, dioxano, tolueno, THF y Me-THF, agua y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el disolvente comprende predominantemente agua y un codisolvente. En algunos aspectos de referencia, el disolvente comprende predominantemente THF, comprende predominantemente tolueno y metanol, o comprende predominantemente THF y agua. En aspectos de referencia en los que el disolvente comprende predominantemente agua y un codisolvente, la proporción de volumen del codisolvente con respecto al agua es de aproximadamente 50:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:1, y cualquier intervalo construido a partir de los mismos, tal como de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 40:1 o de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1. Cuando el sistema de disolventes comprende predominantemente la combinación de dos disolventes orgánicos (por ejemplo, tolueno y metanol), la proporción de volumen entre los disolventes es, de forma adecuada, aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:5 o aproximadamente 1:10. En algunos aspectos de referencia, el disolvente comprende predominantemente THF, por ejemplo, no se usa o no se usa esencialmente ningún codisolvente (por ejemplo, no se incluye ni añade intencionadamente ninguno). En algunos modos de realización de referencia, puede haber agua presente. Por ejemplo, se puede incluir una pequeña cantidad de agua cuando se usan determinados catalizadores que no se secan antes de su uso, incluso cuando no se añade más agua por separado. En determinados modos de realización de referencia, no se incluye ni añade intencionadamente agua adicional más allá de la que acompaña a un catalizador. La presencia de agua residual asociada a un catalizador se puede producir, por ejemplo, en procedimientos de procesamiento por lotes. En algunos modos de realización de referencia, se puede producir agua durante la reacción aunque no se añada a la mezcla de reacción inicial, por ejemplo, en procedimientos de procesamiento por lotes. En otros modos de realización de referencia, se puede incluir agua adicional en la mezcla de reacción, por ejemplo, en determinados procedimientos de procesamiento en flujo continuo. La proporción del volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 140 es de aproximadamente 3:1 l/kg, aproximadamente 5:1 l/kg, aproximadamente 10:1 l/kg, aproximadamente 15:1 l/kg o aproximadamente 20:1 l/kg, e intervalo de las mismas, tal como de aproximadamente 3:1 a

aproximadamente 20:1 l/kg, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1 l/kg o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 6:1 l/kg. En una base de % en peso, la concentración del compuesto 140 en la mezcla de reacción es, de forma adecuada, aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 10 % en peso, aproximadamente un 15 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso, aproximadamente un 25 % en peso, aproximadamente un 30 % en peso o aproximadamente un 35 % en peso, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 35 % en peso o de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso.

La reacción para formar el compuesto 141 se puede realizar con purga con N₂ antes de introducir H₂. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 125 °C, aproximadamente 150 °C, aproximadamente 175 °C o aproximadamente 200 °C, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 200 °C o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. La presión de hidrógeno en la reacción es, de forma adecuada, aproximadamente 0,1 bar, aproximadamente 0,5 bar, aproximadamente 1 bar, aproximadamente 2 bar, aproximadamente 3 bar, aproximadamente 4 bar, aproximadamente 5 bar, aproximadamente 6 bar, aproximadamente 7 bar, aproximadamente 8 bar, aproximadamente 9 bar, aproximadamente 10 bar, aproximadamente 20 bar, aproximadamente 30 bar, aproximadamente 40 bar, aproximadamente 45 bar, aproximadamente 50 bar, aproximadamente 60 bar, aproximadamente 70 bar, aproximadamente 80 bar, aproximadamente 90 bar, aproximadamente 100 bar, aproximadamente 125 bar, aproximadamente 150 bar, aproximadamente 175 bar o aproximadamente 200 bar, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 0,1 bar a aproximadamente 200 bar, de aproximadamente 0,5 bar a aproximadamente 100 bar o de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 45 bar. Para un catalizador de Pt/V en C, el intervalo de presión de hidrógeno preferente es de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 10 bar, de aproximadamente 2 bar a aproximadamente 8 bar, o aproximadamente 4 bar. Para los catalizadores de Ni-fen y Co en quitina, el intervalo de presión de hidrógeno preferente es de aproximadamente 10 bar a aproximadamente 100 bar, de aproximadamente 20 bar a aproximadamente 70 bar, o aproximadamente 40 bar. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas o más. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 140 es inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1. La mezcla de productos de reacción comprende el compuesto 141 en solución. Opcionalmente, la mezcla de productos de reacción se puede filtrar.

En algunos modos de realización de referencia, el procedimiento de producción del compuesto 141 comprende: formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 140, un catalizador que comprende platino, un disolvente e hidrógeno; y hacer reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos que comprende el compuesto 141. En algunos modos de realización de referencia, el catalizador que comprende platino es un catalizador de Pt/V sobre carbono. En determinados modos de realización de referencia, la carga del catalizador es un 1-4 %, o aproximadamente un 1-3 %, o aproximadamente un 2 %, como % en peso. En algunos modos de realización de referencia, la carga del catalizador se refiere al catalizador húmedo, es decir, al catalizador que no se ha secado completamente y puede contener algo de agua. En algunos de dichos modos de realización de referencia, la cantidad de agua presente es de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 70 % o de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 65 %. Por tanto, por ejemplo, en algunos modos de realización de referencia, la carga de catalizador es de aproximadamente un 1-4 %, o aproximadamente un 1-3 %, o aproximadamente un 2 %, como % en peso de catalizador húmedo; o aproximadamente un 0,35-1,6 % p/p, o aproximadamente un 0,5-1,0 % p/p, o aproximadamente un 0,7-0,8 % p/p de catalizador seco. En algunos modos de realización de referencia, el disolvente es un disolvente aprótico polar. En algunos modos de realización de referencia, el disolvente aprótico polar es THF. Todavía en otros modos de realización de referencia, la mezcla de reacción se hace reaccionar a una temperatura entre 20-200 °C, tal como 40-80 °C, por ejemplo, aproximadamente 60 °C. Aún en modos de realización de referencia adicionales, la presión de hidrógeno es 0,1-200 bar, tal como 1-45 bar, por ejemplo, 1-8 bar, o aproximadamente 4 bar. En determinados modos de realización de referencia, la combinación de un catalizador de platino (tal como Pt/V sobre carbono), una carga de catalizador de un 1-4 % en peso (tal como un 1-3 % en peso, o aproximadamente un 2 % en peso), un disolvente aprótico polar (tal como THF), una temperatura entre 40-80 °C (tal como 50-70 °C, o aproximadamente 60 °C) y una presión de hidrógeno de 1-45 bar (tal como 1-8 bar, o aproximadamente 4 bar), da como resultado la conversión del compuesto 140 en 141 con un mayor rendimiento, o con una mayor selectividad, o ambos, en comparación con los procedimientos usados previamente. Dicho rendimiento puede ser, por ejemplo, mayor de un 99 %, o mayor de un 99,5 %, o mayor de un 99,8 %, o mayor de un 99,9 %. En algunos modos de realización de referencia, la selectividad es mayor de un 99 %, tal como al menos un 99,1 %, al menos un 99,2 %, al menos un 99,3 % o al menos un 99,4 %. En determinados modos de realización de referencia, dichos procedimientos se realizan usando procesamiento por lotes.

En algunos aspectos de referencia, la mezcla de reacción comprende aproximadamente un 10 % en peso del compuesto 141 en THF y aproximadamente un 2 % en peso de catalizador de Pt/V en C, y la reacción se ejecuta a aproximadamente 60 °C bajo aproximadamente 4 bar de hidrógeno durante un tiempo de reacción de

aproximadamente 16 horas. En algunos de dichos modos de realización de referencia, el catalizador es un catalizador "húmedo", que comprende de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 70 %, o de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 65 % de agua en peso.

5 En otros modos de realización de referencia, el procedimiento de producción del compuesto 141 comprende un procedimiento de flujo continuo. En algunos de dichos modos de realización de referencia, el procedimiento comprende: formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 140 y un disolvente; y poner en contacto dicha mezcla de reacción con un catalizador de metal de transición en presencia de hidrógeno para formar una mezcla de productos que comprende el compuesto 141, en el que el procedimiento es una reacción de flujo continuo. En algunos modos de realización de referencia, el disolvente es un disolvente orgánico, tal como un disolvente aprótico polar. En algunos modos de realización de referencia, el disolvente comprende opcionalmente agua. En algunos modos de realización de referencia, el disolvente comprende agua. Aún en otros modos de realización de referencia, el disolvente no comprende agua, o está esencialmente libre de agua, o comprende menos de un 1 % de agua, o menos de un 0,5 % de agua, o menos de un 0,1 % de agua v/v. En algunos modos de realización de referencia, el compuesto 140 está presente en la mezcla de reacción a una concentración de entre 0,1 a 0,8 M, de 0,2 a 0,6 M, de 0,3 a 0,5 M, de 0,35 M a 0,45 M, o aproximadamente 0,4 M. En algunos modos de realización de referencia, la reacción de flujo continuo se realiza a una temperatura de entre 80 °C a 140 °C, o entre de 100 °C a 140 °C, o entre de 110 °C a 130 °C, o aproximadamente 100 °C o aproximadamente 120 °C. En determinados modos de realización de referencia, el catalizador de metal de transición comprende paladio o platino, por ejemplo, Pd/Al₂O₃ o Pt/Al₂O₃. En algunos modos de realización de referencia, el catalizador es Pd/Al₂O₃. En algunos modos de realización de referencia, el catalizador de metal de transición está en forma de un catalizador de lecho empaquetado. En algunos modos de realización de referencia, el catalizador de metal de transición es un catalizador inmovilizado, por ejemplo, formado por electrochapado, recubrimiento por pulverización o recubrimiento en suspensión del catalizador en un soporte sólido con el catalizador. Dicho soporte sólido puede ser cualquier soporte adecuado, que puede incluir uno o más mezcladores estáticos catalíticos (CSM). En algunos modos de realización de referencia, el catalizador comprende un soporte sólido. Por ejemplo, el soporte sólido está en forma de esferas o gránulos. En algunos modos de realización de referencia, dichos soportes son metal o carbono. En determinados modos de realización de referencia, los soportes comprenden alúmina o carbono. En determinados modos de realización de referencia, el catalizador comprende entre aproximadamente 3-5 % de carga de Pt o Pd en un soporte sólido que comprende alúmina o carbono. En algunos modos de realización de referencia, el catalizador es Pd al 3 % sobre esferas de Al₂O₃, o Pt al 3 % sobre esferas de Al₂O₃, o Pt al 3 % sobre gránulos de C activado, o Pd al 3 % sobre gránulos de C activado, o Pd al 5 % sobre esferas de Al₂O₃, o Pt al 5 % sobre esferas de Al₂O₃, o Pt al 5 % sobre gránulos de C activado, o Pd al 5 % sobre gránulos de C activado, en el que la carga de metal es en % en peso. En algunos modos de realización de referencia, esta carga es % en peso seco. Todavía en otros modos de realización de referencia, el disolvente que comprende disolvente orgánico y agua comprende un disolvente aprótico polar y aproximadamente 1-10 equivalentes de agua, o aproximadamente 2-8 equivalentes de agua, o aproximadamente 4, aproximadamente 6 o aproximadamente 8 equivalentes de agua, en comparación con la cantidad del compuesto 140. En algunos modos de realización de referencia, el disolvente consiste esencialmente en el disolvente orgánico y agua, tal como que consiste esencialmente en un disolvente aprótico polar y agua. En algunos modos de realización de referencia, el disolvente aprótico polar es THF. En algunos modos de realización de referencia, el hidrógeno está presente en exceso en comparación con la cantidad del compuesto 140. Por ejemplo, en algunos modos de realización de referencia, el hidrógeno está presente en más de 3 equivalentes, entre de 3 a 5 equivalentes, entre de 3 a 4 equivalentes, o aproximadamente 3,3 equivalentes, o aproximadamente 3,75 equivalentes en comparación con la cantidad del compuesto 140. En algunos modos de realización de referencia, el flujo de hidrógeno al reactor de flujo continuo se ajusta de modo que se proporcione un exceso de hidrógeno. En algunos modos de realización de referencia, la reacción de flujo continuo se lleva a cabo a una presión de entre 1-50 bar, entre 1-40 bar, entre 10-30 bar, entre 15-25 bar o aproximadamente 20 bar. En algunos modos de realización de referencia, el caudal del reactor es de 2-40 ml/min, 2-35 ml/min, 10-40 ml/min, 20-40 ml/min, 15-30 ml/min, 2-20 ml/min, 2-12 ml/min, 4-10 ml/min, 2-8 ml/min, 6-8 ml/min, aproximadamente 2 ml/min, aproximadamente 4 ml/min, aproximadamente 6 ml/min, aproximadamente 8 ml/min, aproximadamente 16 ml/min, aproximadamente 20 ml/min, aproximadamente 24 ml/min, aproximadamente 27 ml/min o aproximadamente 30 ml/min. En algunos modos de realización de referencia, el procedimiento de producción del compuesto 141 comprende: formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 140 y un disolvente que comprende THF y aproximadamente 2-8 equivalentes de agua; y poner en contacto dicha mezcla de reacción con un catalizador de metal de transición que comprende Pd (tal como Pd/Al₂O₃) en presencia de exceso de hidrógeno para formar una mezcla de productos que comprende el compuesto 141; en el que el agua y el hidrógeno están en comparación con el compuesto 140, en el que la reacción es una reacción de flujo continuo y la reacción se lleva a cabo a una presión entre 10-30 bar, el caudal es de aproximadamente 2-8 ml/min y la temperatura es entre de 110 °C a 130 °C. En algunos modos de realización de referencia, el procedimiento de producción del compuesto 141 comprende: formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 140 y un disolvente que comprende THF; y poner en contacto dicha mezcla de reacción con un catalizador de metal de transición que comprende Pd o Pt (tal como Pd/Al₂O₃ o Pt/Al₂O₃) en presencia de un exceso de hidrógeno para formar una mezcla de productos que comprende el compuesto 141; en el que el hidrógeno está en comparación con el compuesto 140, en el que la reacción es una reacción de flujo continuo y la reacción se lleva a cabo a una presión entre 10-30 bar, el caudal es de aproximadamente 2-8 ml/min y la

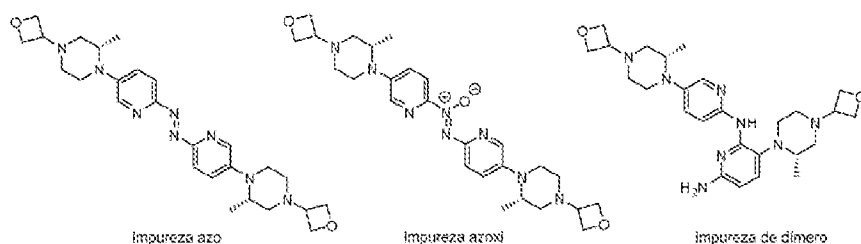
temperatura es entre de 110 °C a 130 °C. En algunos modos de realización de referencia, también se incluye agua en el sistema de disolventes. En algunos modos de realización de referencia, en los que el catalizador se incluye como uno o más mezcladores estáticos catalíticos, se incluye agua en el sistema de disolventes. En otros modos de realización de referencia, en los que el catalizador se incluye en una forma distinta de uno o más mezcladores estáticos catalíticos, tal como cuando el catalizador se incluye en soportes sólidos, por ejemplo, esferas o gránulos, el sistema de disolventes no comprende agua, o está esencialmente libre de agua, o comprende menos de un 1 % o menos de un 0,5 % v/v de agua. En algunos modos de realización de referencia, se incluye agua cuando el catalizador se incluye en soportes sólidos, o el agua tiene escaso impacto sobre el rendimiento y las impurezas cuando el sistema comprende el catalizador en soportes sólidos (tal como Pd al 3-5 % en esferas de Al₂O₃ o gránulos de C activado, o Pt al 3-5 % en esferas de Al₂O₃ o gránulos de C activado). En algunos modos de realización de referencia, esta carga de catalizador es % en peso seco.

En determinados modos de realización de referencia, la combinación de un catalizador de metal de transición en soporte sólido (tal como uno que comprende Pd, por ejemplo Pd/Al₂O₃), la inclusión de agua en el sistema de disolventes (por ejemplo, aproximadamente 2-8 equivalentes de agua, o aproximadamente 4, aproximadamente 6 o aproximadamente 8 equivalentes de agua), temperatura entre 100-140 °C (tal como 110-130 °C o aproximadamente 120 °C) y caudal de 2-40 ml/min (por ejemplo, 20-40 ml/min, aproximadamente 30 ml/min, 2-10 ml/min, 4-8 ml/min, o aproximadamente 4 ml/min, 6 ml/min u 8 ml/min) dan como resultado una alta conversión del compuesto 140 en 141, mientras se mantienen niveles bajos de impurezas no deseadas. En algunos modos de realización de referencia, el caudal es 4 ml/min y se incluyen aproximadamente 2-8 equivalentes de agua. En algunos modos de realización de referencia, el caudal es 6 ml/min y se incluyen aproximadamente 8 equivalentes de agua. En algunos modos de realización de referencia, el caudal es 8 ml/min y se incluyen aproximadamente 8 equivalentes de agua. En algunos modos de realización de referencia, el caudal es 4-8 ml/min y se incluyen aproximadamente 8 equivalentes de agua.

En determinados modos de realización de referencia, la combinación de un catalizador de metal de transición en soporte sólido (tal como uno que comprende Pt, por ejemplo Pt/C, tal como Pt al 5 %/gránulos de C activado); una solución de aproximadamente 0,1-1 M del compuesto 140 en un sistema de disolventes esencialmente libre de agua, o menos de un 1 % v/v o menos de un 0,5 % v/v de agua; temperatura entre 80-140 °C (tal como 90-110 °C, o aproximadamente 10 °C); la proporción de caudal de hidrógeno:solución está en el intervalo de aproximadamente 50 a 5 ml/min, o aproximadamente de 40 a 10 ml/min, o aproximadamente de 35 a 25 ml/min, o es de aproximadamente 30 ml/min; la presión del sistema de aproximadamente 10-30 bar, o aproximadamente 15-25 bar, o aproximadamente 20 bar; la proporción de hidrógeno con respecto al compuesto 140 está en el intervalo de aproximadamente 5 a 1, aproximadamente de 4 a 2, aproximadamente de 3,5 a 2,5, o es de aproximadamente 3; da como resultado una alta conversión del compuesto 140 en 141, mientras se mantienen niveles bajos de impurezas no deseadas. En algunos modos de realización de referencia, el sistema de disolventes es aprótico polar, tal como THF. En algunos modos de realización de referencia, la reducción del compuesto 140 se produce a una tasa de aproximadamente 40 g/h a 80 g/h, o de aproximadamente 50 g/h a aproximadamente 70 g/h, o aproximadamente 60 g/h. En algunos de dichos modos de realización de referencia, el compuesto 141 se logra con una pureza mayor de un 98 %, o mayor de un 98,5 %, o mayor de un 99 %, o mayor de un 99,1 %, como se mide por HPLC. En algunos modos de realización de referencia, el compuesto 141 se logra con un rendimiento mayor de un 70 % en relación con el compuesto 140, o con un rendimiento mayor de un 75 %, o con un rendimiento mayor de un 80 %, o con un rendimiento mayor de un 85 %. En algunos modos de realización de referencia, las impurezas azo y azoxi combinadas son inferiores a un 0,05 %; la impureza de dímero es inferior a un 0,2 %, tal como inferior a un 0,015 %; y otras impurezas son inferiores a un 1 %, inferiores a un 0,75 %, inferiores a un 0,6 % o inferiores a un 0,5 %.

Algunas condiciones usadas en los procedimientos de procesamiento continuo proporcionados en el presente documento es posible que no se puedan lograr en determinados tipos de procesamiento por lotes, por ejemplo, procedimientos de procesamiento por lotes que no pueden alcanzar temperaturas similarmente altas o lograr los bajos tiempos de residencia posibles con un flujo continuo. Dichas situaciones serían evidentes para un experto en la técnica. La combinación de incluir agua en el sistema de disolventes, alta temperatura y caudal incrementado usada en los procedimientos de procesamiento continuo descritos en el presente documento puede lograr efectos sinérgicos inesperados que no se observan al ajustar solo uno de estos parámetros; y, además, puede lograr una mayor salida total a lo largo del tiempo del producto deseado, mientras se mantienen niveles aceptablemente bajos de impurezas no deseadas en comparación con otros procedimientos, incluyendo determinados tipos de procedimientos de procesamiento por lotes. En algunos modos de realización de referencia, los procedimientos de procesamiento continuo descritos en el presente documento logran la conversión del compuesto 140 en 141 con un rendimiento mayor de un 98,5 % en área, mayor de un 99 % en área, o mayor de un 99,5 % en área, o mayor de un 99,8 % en área, o mayor de un 99,9 % en área. En determinados modos de realización de referencia, el rendimiento de conversión puede ser similar o menor que otros procedimientos; sin embargo, el mayor rendimiento usando el procesamiento continuo en las condiciones descritas en el presente documento puede lograr una mayor salida total de producto por periodo de tiempo, mientras se mantienen niveles bajos de impurezas y, por tanto, ser ventajoso en comparación con otros procedimientos. En determinados modos de realización de referencia, el nivel combinado de impurezas azo y azoxi (mostrado a continuación) se mantiene por debajo de un 0,1 % en área, por debajo de un 0,09 % en área,

por debajo de un 0,08 % en área, por debajo de un 0,07 % en área, por debajo de un 0,06 % en área, por debajo de un 0,05 % en área, por debajo de un 0,04 % en área o por debajo de un 0,03 % en área. En determinados modos de realización de referencia, el nivel de la impureza de dímero (mostrado a continuación) se mantiene por debajo de un 0,1 % en área, por debajo de un 0,09 % en área, por debajo de un 0,08 % en área, por debajo de un 0,07 % en área, por debajo de un 0,06 % en área, por debajo de un 0,05 % en área, por debajo de un 0,04 % en área o por debajo de un 0,03 % en área. En algunos modos de realización de referencia, el nivel de impureza de dímero y el nivel combinado de impurezas azo y azoxi están, respectivamente, por debajo de un 0,04 % en área y por debajo de un 0,09 % en área; por debajo de un 0,05 % en área y por debajo de un 0,09 % en área; o por debajo de un 0,04 % en área y por debajo de un 0,08 % en área. En algunos modos de realización de referencia, el contenido combinado total de las impurezas azo, azoxi y de dímero (mostrado continuación) se mantiene por debajo de un 0,20 % en área, o por debajo de un 0,15 % en área, o por debajo de un 0,13 % en área, o por debajo de un 0,1 % en área.

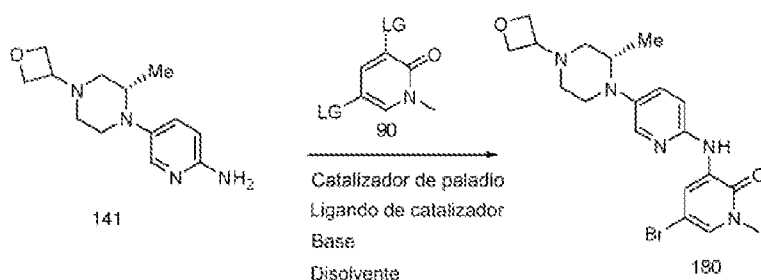


En algunos aspectos de referencia, la mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 141 en solución se puede someter a una etapa de intercambio de disolventes para cambiar el disolvente en la mezcla de productos de reacción por el sistema de disolventes para la reacción de acoplamiento de los compuestos 141 y 90 para formar el compuesto 180. El intercambio de disolventes se puede realizar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, y sin limitación, destilación o evaporación a sequedad para retirar el disolvente, seguida de disolución en el disolvente de reemplazo o por destilación por intercambio de disolventes. Por ejemplo, y sin limitación, los alcoholes, éteres, ésteres, tolueno, diclorometano, agua y combinaciones de los mismos presentes en la mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 141 se pueden intercambiar por un disolvente aprótico por procedimientos como se describe en otra parte en el presente documento para la mezcla de reacción que comprende los compuestos 141 y 90. En algunos aspectos de referencia, el disolvente aprótico se selecciona de THF, tolueno, Me-THF, 1,4-dioxano, anisol y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos de referencia particulares, el disolvente es 1,4-dioxano, anisol o una combinación de los mismos. En un aspecto de referencia particular, la mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 141 comprende predominantemente THF, y el THF se intercambia por anisol. La concentración de compuesto 141 después del intercambio de disolventes puede ser, de forma adecuada, de aproximadamente 5:1 l/kg, aproximadamente 10:1 l/kg o aproximadamente 15:1 l/kg o aproximadamente 20:1 l/kg e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1 l/kg o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1 l/kg. En algunos de dichos aspectos de referencia, la concentración final del compuesto 141 es de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 15 por ciento en peso.

En algunos aspectos de referencia, se puede aislar opcionalmente el compuesto 141 de la mezcla de productos de reacción como un residuo por concentración del filtrado a casi sequedad. En algunos aspectos de referencia, se puede cristalizar opcionalmente el compuesto 141 a partir de la mezcla de productos de reacción por concentración para retirar el disolvente, seguida de la adición de un antidisolvente tal como *n*-heptano y enfriamiento del mismo. En algunos aspectos de referencia, la concentración se puede realizar a vacío a una temperatura por debajo de 60 °C. En algunos modos de realización de referencia, el rendimiento del compuesto 141 es de al menos un 90 % o al menos un 95 %.

Preparación del compuesto 180 (solo como referencia)

En algunos aspectos de la presente divulgación (solo como referencia), se puede preparar el compuesto 180 a partir de los compuestos 90 y 141 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, donde "LG" es un grupo saliente:



En algunos aspectos de referencia, el grupo saliente es un halógeno o triflato. En un aspecto, el grupo saliente es Br.

5

En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 180 por cualquiera de los procedimientos representados en las FIGS. 1 a 3.

10

El procedimiento para preparar el compuesto 180 comprende formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 141, el compuesto 90, un catalizador de paladio y un ligando de catalizador de arilfosfato, una base y un disolvente aprótico. Se hace reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 180. Opcionalmente, se aísla el compuesto 180 de la mezcla de productos de reacción.

15

En algunos aspectos de referencia para la preparación del compuesto 180, se usa el compuesto 141 directamente y no se aísla. En dichos aspectos, el disolvente en la mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 141 se puede intercambiar por un disolvente para la formación de la mezcla de reacción que comprende el compuesto 141, el compuesto 90, el catalizador de Pd y el ligando y la base. El intercambio de disolventes se puede realizar por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, como se describe en otra parte en el presente documento. En uno de dichos aspectos de referencia, se puede retirar una porción del disolvente contenido en la mezcla de productos de reacción del compuesto 141 (por ejemplo, THF) por destilación bajo presión reducida. Por ejemplo, se puede eliminar aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 % o aproximadamente un 80 % del disolvente. En un aspecto de referencia, se puede reducir el contenido de disolvente de aproximadamente 10 volúmenes (V) a aproximadamente de 2 a 3 V. A continuación, se puede añadir disolvente para la mezcla de reacción del compuesto 141/90 (por ejemplo, anisol), seguido de destilación para retirar predominantemente el resto del disolvente de la mezcla de productos de reacción del compuesto 141 y lograr un volumen total de, por ejemplo, aproximadamente 3 V, 4 V, 5 V, 6 V o 7 V.

20

25

30

La mezcla de reacción comprende cantidades aproximadamente equimolares de los compuestos 90 y 141 hasta un ligero exceso estequiométrico del compuesto 90, tal como una proporción de equivalentes 1,05:1 o 1,1:1. El disolvente de la mezcla de reacción puede ser, de forma adecuada, un disolvente aprótico como se describe en otra parte en el presente documento, o un disolvente aprótico polar como se describe en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen THF, 2-Me-THF, éter metil-*tert*-butílico, éter ciclopropilmetílico, tolueno, anisol, trifluorotolueno, clorobenceno y mezclas de los mismos. En algunos aspectos de referencia, el disolvente es anisol.

35

40

La concentración del compuesto 141 en solución es, de forma adecuada, aproximadamente un 10 % en peso, aproximadamente un 10 % en peso, aproximadamente un 15 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso, aproximadamente un 25 % en peso o aproximadamente un 30 % en peso, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, por ejemplo de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso o de aproximadamente un 15 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso.

45

50

El catalizador de paladio es, de forma adecuada, un complejo de Pd y un ligando. En algunos aspectos de referencia, el complejo de Pd está preformado. En algunos aspectos de referencia, el complejo de Pd se forma *in situ*. En cualquier aspecto de referencia, el complejo de Pd se forma a partir de complejos de Pd(II) precursores de Pd, por ejemplo, y sin limitación, Pd(OAc)₂, [PdCl(allyl)]₂ o [PdCl(cinamil)]₂ o de complejos de Pd(0) tales como [Pd(PPh₃)₄], [Pd(P(*o*Tol)₃)₂], Pd₂(dba)₃ o Pd(dba)₂. En algunos aspectos de referencia, el ligando es un ligando de fosfina. Los ejemplos no limitantes de ligandos de fosfina incluyen Xantphos, DPEPhos, dppf y dppp. En algunos aspectos de referencia, el catalizador es Pd(OAc)₂ y el ligando es XantPhos. En algunos aspectos de referencia, el catalizador es Pd(OAc)₂ y el ligando es DPEPhos. En algunos aspectos de referencia, el catalizador de paladio es Pd₂(dba)₃ y el ligando de catalizador es Xantphos. La proporción de equivalentes del catalizador de paladio con respecto al compuesto 141 es de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente

55

- 0,05:1, de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,03:1 o de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,02:1. La proporción molar del ligando de catalizador con respecto al catalizador es de aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1,6:1, aproximadamente 1,7:1, aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 1,9:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 2,1:1, aproximadamente 2,2:1, aproximadamente 2,3:1, aproximadamente 2,4:1, aproximadamente 2,5:1 o aproximadamente 3:1, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1 o de aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 2,2:1.
- En algunos aspectos de referencia, la base es una base inorgánica como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos de dichos aspectos de referencia, la base es un carbonato de metal alcalino de fórmula M_2CO_3 , donde M es Na o K. En algunos de dichos aspectos de referencia, la base es una base orgánica como se describe en otra parte en el presente documento, tal como de fórmula MOR', donde M es Na o K y en la que R' es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo o *t*-amilo. En algunos de dichos aspectos de referencia, la base orgánica es NaOMe. La proporción de equivalentes de la base con respecto al compuesto 141 es, de forma adecuada, de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 3:1, tal como aproximadamente 1,5:1 o aproximadamente 2:1.
- La mezcla de reacción puede comprender, opcionalmente, un aditivo. Un ejemplo de aditivo es la trifenilfosfina ("PPh₃"). Las concentraciones de aditivo adecuadas son aproximadamente 1 % mol, aproximadamente 2 % mol, aproximadamente 3 % mol, aproximadamente un 4 % mol, aproximadamente 4,5 % mol, aproximadamente 5 % mol o aproximadamente 6 % mol, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 1 % mol a aproximadamente 6 % mol, de aproximadamente 3 % mol a aproximadamente 5 % mol o de aproximadamente 4 % mol a aproximadamente 5 % mol.
- La reacción para formar el compuesto 180 se puede realizar bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, con purga con Ar o N₂ y/o una capa de Ar o N₂. La reacción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 115 °C, aproximadamente 120 °C, aproximadamente 130 °C, aproximadamente 140 °C o aproximadamente 150 °C, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 115 °C. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 180 es inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1. En algunos aspectos, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 30 horas o más.
- En algunos aspectos de referencia particulares, el catalizador es Pd(OAc)₂, el ligando es DPEPhos y la base es una base orgánica. En algunos de dichos aspectos de referencia, la base orgánica es metóxido de sodio o potasio. En algunos de dichos aspectos de referencia, el disolvente de la mezcla de reacción comprende predominantemente anisol y la temperatura de reacción es de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C, tal como aproximadamente 90 °C. El tiempo de reacción hasta la conversión completa es de aproximadamente 2 horas, 4 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas o aproximadamente 16 horas. En algunos aspectos de referencia opcionales, la mezcla de reacción puede comprender además un aditivo, tal como PPh₃.
- En algunos aspectos de referencia particulares, el catalizador es Pd(OAc)₂, el ligando es XantPhos y la base es una base inorgánica. En algunos de dichos aspectos de referencia, la base inorgánica es carbonato de sodio o potasio. En algunos de dichos aspectos de referencia, el disolvente de la mezcla de reacción comprende predominantemente anisol y agua, y la temperatura de reacción es de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 125 °C, tal como de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 115 °C. El tiempo de reacción hasta la conversión completa es de aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 21 horas o aproximadamente 24 horas.
- En algunos aspectos de referencia particulares, el catalizador es Pd(OAc)₂, el ligando es DPEPhos y la base es NaOMe. En algunos modos de realización de referencia, se incluye el aditivo PPh₃. En algunos aspectos de referencia particulares, se usan aproximadamente de 0,5 a 2,5 % mol de Pd(OAc)₂, aproximadamente de 2 a 4 % mol de DPEPhos y aproximadamente de 1 a 1,5 eq de NaOMe, opcionalmente con aproximadamente de 3 a 6 % mol de PPh₃. En determinados modos de realización de referencia, la temperatura de reacción es de aproximadamente 90 °C. En algunos aspectos de referencia particulares, el catalizador es Pd(OAc)₂ (aproximadamente 1,5 % mol), el ligando es DPEPhos (aproximadamente 3 % mol), el aditivo es PPh₃ (aproximadamente 4,5 % mol) y la base es NaOMe (aproximadamente 1,2 eq.), y la temperatura de reacción es de aproximadamente 90 °C.

En algunos modos de realización de referencia, la producción del compuesto 180 usando Pd(OAc)₂, DPEPhos, PPh₃, y NaOMe se puede realizar con tiempos de reacción más cortos, menor temperatura de reacción y un procesamiento menos complicado que los procedimientos de preparación del compuesto 180 usados previamente. Por ejemplo, en algunos modos de realización de referencia, los procedimientos de producción del compuesto 180 usando Pd(OAc)₂, XantPhos y K₂CO₃ pueden requerir tiempos de reacción más largos, mayores temperaturas de reacción y un procedimiento de procesamiento más complejo para aislar el compuesto 180.

En algunos aspectos de referencia, se puede aislar el compuesto 180 de la mezcla de productos de reacción.

En aspectos de referencia en los que el catalizador es Pd(OAc)₂ y el ligando es XantPhos, se puede lavar la mezcla de productos de reacción con agua. En dichos aspectos de referencia, se puede añadir opcionalmente disolvente adicional con agitación a la mezcla de productos de reacción, seguido de la adición de agua en una proporción de volumen de mezcla de productos de reacción o mezcla de productos de reacción diluida con respecto a agua de aproximadamente 5:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2. La temperatura puede ser, de forma adecuada, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C, tal como, por ejemplo, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 85 °C, aproximadamente 90 °C o aproximadamente 95 °C. Se puede retirar el agua por separación de fases, y se puede destilar la fase orgánica de la mezcla de productos de reacción lavada recogida para reducir el volumen. La concentración del compuesto 180 después de la reducción de volumen puede ser, de forma adecuada, de aproximadamente 0,2 g/ml, aproximadamente 0,25 g/ml, aproximadamente 0,3 g/ml, aproximadamente 0,35 g/ml, aproximadamente 0,4 g/ml, aproximadamente 0,45 g/ml, aproximadamente 0,5 g/ml, aproximadamente 0,55 g/ml o aproximadamente 0,6 g/ml, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 0,2 g/ml a aproximadamente 0,6 g/ml, de aproximadamente 0,3 g/ml a aproximadamente 0,5 g/ml o de aproximadamente 0,35 g/ml a aproximadamente 0,45 g/ml.

Se puede lavar el concentrado de compuesto 180 con agua. En algunos de dichos aspectos de referencia, se puede combinar el concentrado de compuesto 180 con la mezcla con un antidisolvente prótico orgánico (por ejemplo, un alcohol C₁₋₆) y agua. En dichos aspectos de referencia, la proporción de volumen de antidisolvente prótico orgánico con respecto a agua puede ser de aproximadamente 3:1, aproximadamente 2,5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2,5 o aproximadamente 1:3, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1,5 o de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1. En dichos aspectos de referencia, la proporción de volumen de disolvente prótico orgánico con respecto a concentrado de compuesto 180 puede ser de aproximadamente 3:1, aproximadamente 2,5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5 o aproximadamente 1:2, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 1:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1,5:1. Se puede retirar el agua por separación de fases, y se puede destilar la fase orgánica de concentrado de compuesto 180 lavada recogida que comprende el disolvente aprótico y el disolvente prótico para reducir el volumen. La concentración del compuesto 180 después de la reducción de volumen puede ser, de forma adecuada, de aproximadamente 0,15 g/ml, aproximadamente 0,2 g/ml, aproximadamente 0,25 g/ml, aproximadamente 0,3 g/ml, aproximadamente 0,35 g/ml, aproximadamente 0,4 g/ml, aproximadamente 0,45 g/ml, aproximadamente 0,5 g/ml, aproximadamente 0,55 g/ml o aproximadamente 0,6 g/ml, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 0,15 g/ml a aproximadamente 0,6 g/ml, de aproximadamente 0,2 g/ml a aproximadamente 0,4 g/ml o de aproximadamente 0,25 g/ml a aproximadamente 0,35 g/ml. Se puede añadir antidisolvente prótico adicional en una proporción de volumen de concentrado de compuesto 180 con respecto a antidisolvente añadido de aproximadamente 3:1, aproximadamente 2,5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:1,5, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1,5, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1 o de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1. En algunos aspectos de referencia, el antidisolvente prótico es metanol, etanol o 1-butanol. En un aspecto de referencia, el antidisolvente prótico es 1-butanol.

Se puede enfriar la mezcla del compuesto 180 y el antidisolvente hasta menos de 0 °C con mezclado, tal como a aproximadamente -5 °C o -10 °C, a una tasa adecuada, tal como de aproximadamente 5 °C/hora, 10 °C/hora, 15 °C/hora, para cristalizar el compuesto 180. La suspensión de cristales se puede dejar en reposo a la temperatura final durante al menos 2 horas, al menos 4 horas o al menos 6 horas para que finalice la cristalización. Se pueden recoger los cristales del compuesto 180 por filtración o centrifugación y lavar con antidisolvente prótico y agua fríos. En algunos aspectos de referencia, cuando el antidisolvente es 1-butanol, se pueden lavar los cristales recogidos con metanol o etanol y agua helados (por ejemplo, -5 °C ± 5 °C) (por ejemplo, en una proporción de volumen de alcohol con respecto a agua de desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, tal como aproximadamente 1:1), seguido de un lavado con 1-butanol helado. Se pueden secar los cristales del compuesto 180 lavados a vacío, por ejemplo, a una temperatura de desde aproximadamente 30 °C a aproximadamente 80 °C (tal como de aproximadamente 60 °C a aproximadamente

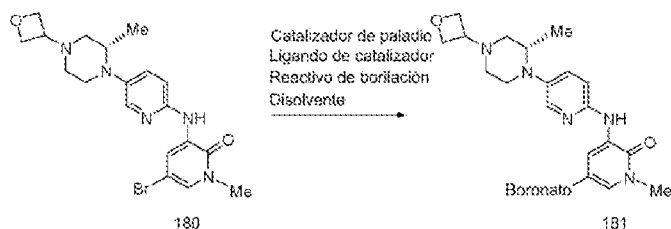
75 °C) y un vacío de desde aproximadamente 2-10 mbar.

En aspectos de referencia en los que el catalizador es Pd(OAc)₂ y el ligando es DPEPhos, se puede desactivar la mezcla de productos de reacción con agua y la mezcla de productos de reacción comprende una suspensión del compuesto 180. La proporción de volumen de agua con respecto a mezcla de productos de reacción puede ser, de forma adecuada, de aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5, aproximadamente 1:2 o aproximadamente 1:3, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 o de aproximadamente 1,5:1 o aproximadamente 1:1,5. A continuación, la mezcla de productos de reacción desactivada se puede enfriar a aproximadamente 0 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C o aproximadamente 20 °C, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C o de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C. La tasa de enfriamiento puede ser, de forma adecuada, de aproximadamente 0,5 °C/min, aproximadamente 1 °C/min, aproximadamente 1,5 °C/min, aproximadamente 2 °C/min, aproximadamente 2,5 °C/min o aproximadamente 3 °C/min, y cualquier intervalo construido a partir de las mismas, tal como de aproximadamente 0,5 °C/min a aproximadamente 3 °C/min o de aproximadamente 0,5 °C/min a aproximadamente 1,5 °C/min. Se pueden recoger los cristales del compuesto 180 por filtración o centrifugación y lavar con alcohol C₁₋₄ y/o agua fríos. En algunos de dichos aspectos de referencia, se pueden lavar los cristales con alcohol, agua/alcohol (por ejemplo, en una proporción 1:1 v/v) y, a continuación, alcohol. En algunos de dichos aspectos de referencia, el alcohol es metanol. Se pueden secar los cristales del compuesto 180 lavados a vacío, por ejemplo, a una temperatura de desde aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C (tal como de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 55 °C) y un vacío de desde aproximadamente 2-10 mbar.

En algunos modos de realización de referencia, el rendimiento del compuesto 180 es de aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 % o aproximadamente un 80 %. La pureza del compuesto 180 es de al menos un 98,5 % en área, al menos un 99 % en área, al menos un 99,5 % en área, un 99 % en área, un 99,1 % en área, un 99,2 % en área, un 99,3 % en área, un 99,4 % en área, un 99,5 % en área, un 99,6 % en área, un 99,7 % en área o un 99,8 % en área.

30 *Preparación del compuesto 181 (solo como referencia)*

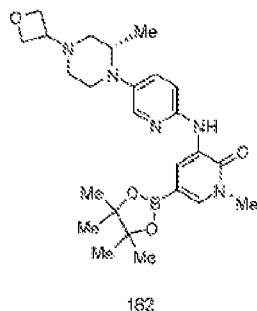
En algunos aspectos de referencia de la presente divulgación, se puede preparar el compuesto 181 a partir del compuesto 180 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



El procedimiento para preparar el compuesto 181 comprende formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 180, un catalizador de paladio, un ligando de catalizador, un reactivo de borilación y un disolvente aprótico polar. La mezcla de reacción también puede comprender una sal de acetato de metal alcalino. Se hace reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 181. Opcionalmente, se aísla el compuesto 181 de la mezcla de productos de reacción.

El catalizador de paladio y el ligando de catalizador son, en general, como se describen en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, el catalizador de paladio es Pd₂(dba)₃ y el ligando de catalizador es un ligando de arilfosfato. En algunos de dichos aspectos de referencia, el ligando de arilfosfato es XPhos. La proporción de equivalentes de catalizador de paladio con respecto al compuesto 180 es de aproximadamente 0,001:1, aproximadamente 0,002:1, aproximadamente 0,003:1, aproximadamente 0,004:1 o aproximadamente 0,005:1, e intervalos de las mismas, tales como de 0,001:1 a aproximadamente 0,005:1. La proporción de equivalentes de ligando de catalizador con respecto a catalizador es de aproximadamente 1,3:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1,7:1, aproximadamente 1,9:1, aproximadamente 2,5:1 o aproximadamente 3:1, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 3 o de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1. El reactivo de borilación es como se describe en otra parte en el presente documento. El disolvente es un disolvente aprótico polar como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, el disolvente aprótico polar es THF. La proporción de volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 180 es de aproximadamente 3:1 l/kg, aproximadamente 5:1 l/kg, aproximadamente 10:1 l/kg, aproximadamente 20:1 l/kg o aproximadamente 25:1 l/kg, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 25:1 l/kg, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1 l/kg o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1 l/kg. En

algunos aspectos de referencia, la mezcla de reacción comprende una concentración de compuesto 180 de aproximadamente 0,1 mol/l, aproximadamente 0,2 mol/l, aproximadamente 0,3 mol/l, aproximadamente 0,4 mol/l o aproximadamente 0,5 mol/l, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mol/l. La proporción de equivalentes de la sal de acetato de metal alcalino con respecto al compuesto 180 es mayor de 1:1. En algunos aspectos de referencia, la sal de acetato de metal alcalino es acetato de potasio. En algunos aspectos de referencia, el reactivo de borilación es bis(pinacolato)diboro y el boronato es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. La proporción de equivalentes de reactivo de borilación con respecto al compuesto 180 es mayor de 1:1, aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1,5:1 o aproximadamente 2:1, e intervalos de las mismas, tales como entre 1:1 y 2:1. En algunos aspectos de referencia, el reactivo de borilación es bis(pinacolato)diboro y el boronato es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. En dichos aspectos de referencia, el compuesto de boronato 181 es la especie del compuesto 182:



En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 182 de acuerdo con el procedimiento representado en la FIG. 4.

La reacción para formar el compuesto 181 o 182 se puede realizar bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, con purga con N₂ y/o una capa de N₂. Se puede realizar la reacción a temperatura de reflujo, típicamente entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 160 es inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas o más.

En algunos aspectos de referencia, se puede aislar el compuesto 181 o 182 de la mezcla de productos de reacción. En algunos de dichos aspectos de referencia, se puede combinar la mezcla de productos de reacción con agua en una proporción de volumen de agua con respecto al peso del compuesto 181 o 182 de aproximadamente 2 l/kg, aproximadamente 3 l/kg, aproximadamente 4 l/kg o aproximadamente 5 l/kg, y proporciones de las mismas, tales como de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 l/kg o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 l/kg. Se puede separar una capa acuosa y se recoge una capa orgánica que comprende el compuesto 181 o 182 en solución. Se puede destilar la capa orgánica hasta un volumen reducido en una proporción de volumen con respecto al peso del compuesto 181 o 182 de aproximadamente 2 l/kg, aproximadamente 3 l/kg, aproximadamente 4 l/kg o aproximadamente 5 l/kg, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 l/kg. La destilación es, de forma adecuada, una destilación a vacío, tal como, por ejemplo, a una temperatura de al menos 40 °C. De forma alternativa, se puede realizar la destilación a presión atmosférica. Se puede diluir el volumen reducido que comprende el compuesto 181 o 182 con un disolvente aprótico polar, tal como THF, en una proporción de volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 181 o 182 de aproximadamente 5 l/kg a aproximadamente 8 l/kg, se filtra opcionalmente la mezcla diluida, y se puede destilar la mezcla diluida hasta un volumen reducido de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4 l por kg de compuesto 181 o 182. Se puede repetir la etapa de dilución con disolvente aprótico polar y destilación una o más veces. Se puede combinar el volumen reducido con un disolvente apolar, tal como MTBE, en una proporción de volumen de disolvente apolar con respecto al peso del compuesto 181 o 182 de aproximadamente 5 l/kg, aproximadamente 10 l/kg, aproximadamente 15 l/kg o aproximadamente 20 l/kg, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 l/kg o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 l/kg. Se puede enfriar la mezcla a de aproximadamente 0 a aproximadamente 15 °C para formar el compuesto 181 o 182 como una dispersión sólida. Se puede recoger el compuesto 181 o 182 sólido, tal como por filtración o centrifugación, y secar para formar el compuesto 181 o 182 sólido.

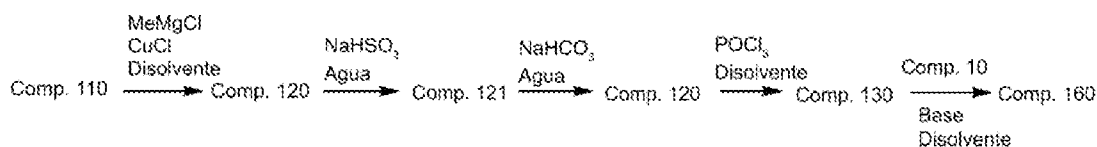
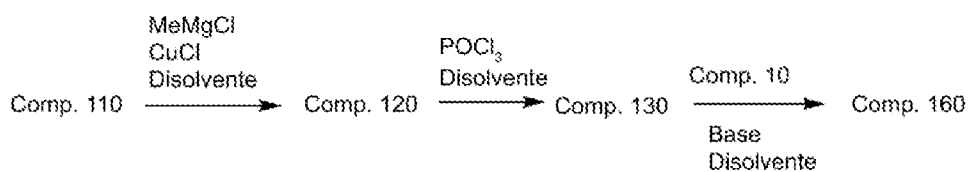
De forma alternativa, después de la finalización de la reacción para formar el compuesto 181 o 182, se pueden filtrar las sales inorgánicas a 60-65 °C. Se enfría el filtrado, tal como hasta 40-45 °C y se filtra sobre carbón vegetal. A continuación, se puede reducir el volumen del filtrado a presión atmosférica. Se puede combinar el volumen reducido con un disolvente apolar, tal como MTBE, en una proporción de volumen de disolvente apolar con respecto al peso del compuesto 181 o 182 de aproximadamente 5 l/kg, aproximadamente 10 l/kg, aproximadamente 15 l/kg o aproximadamente 20 l/kg, e intervalos de las mismas, tales como de

aproximadamente 5 a aproximadamente 20 l/kg o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 l/kg.

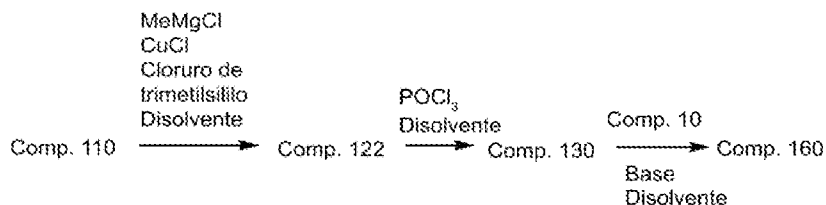
El rendimiento del compuesto 181 o 182 basado en el compuesto 180 es de al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 %. La pureza del compuesto 181 o 182 es de al menos un 95 % en área, al menos un 98 % en área o al menos un 99 % en área por HPLC.

Preparación del compuesto 160

En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 160 de acuerdo con los procedimientos divulgados en la publicación internacional número WO 2018/109050, como se representa en general en los tres esquemas a continuación y como se representa además en los esquemas de reacción de las FIGS. 8-10:

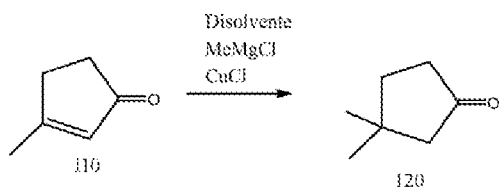


; y



En algunos de dichos aspectos de referencia, se pueden preparar los compuestos 120, 130 y 160 de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2018/109050, representado en la FIG. 8.

En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 120 a partir del compuesto 110 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



El procedimiento para preparar el compuesto 120 comprende formar una mezcla de reacción que comprende un disolvente aprótico polar, cloruro de metilmagnesio, cloruro de cobre(I) y el compuesto 110. Se hace reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 120.

El disolvente aprótico polar es como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, el disolvente aprótico polar es THF.

Se puede formar la mezcla de reacción bajo una capa de N₂ y/o con una purga con N₂. En algunos aspectos de referencia, se puede cargar el disolvente aprótico polar en un reactor y mezclar con CuCl y MeMgCl. La proporción de volumen de disolvente aprótico polar con respecto al peso de material de partida de compuesto

110 es de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 l/kg o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 l/kg. La proporción de equivalentes de CuCl con respecto al material de partida de compuesto 110 es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,3:1. La proporción de equivalentes de MeMgCl con respecto al material de partida de compuesto 110 es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,3:1 o de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,15:1.

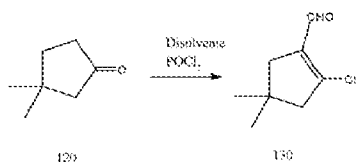
Se agita la mezcla a una temperatura de desde aproximadamente -30 a aproximadamente -10 °C, seguido de la adición del compuesto 110 al reactor mientras se mantiene la temperatura. Se añade MeMgCl adicional al reactor a una temperatura de desde aproximadamente -30 a aproximadamente -10 °C, en el que la proporción de equivalentes del MeMgCl adicional con respecto al compuesto 110 es de desde aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 1,5:1 o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,2:1. Se forma una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 120 en solución. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de al menos 1 hora o más. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 110 es inferior a 5, inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1.

Se puede aislar el compuesto 120 de la mezcla de productos de reacción. En algunos de dichos aspectos de referencia, se puede ajustar el pH de la mezcla de productos de reacción a de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 con una solución acuosa de ácido mineral, por ejemplo, de HCl a del 3 al 10 % p/p. Se pueden separar la fase acuosa y la fase orgánica resultantes (por ejemplo, THF) que comprende el compuesto 10 en solución. Se puede extraer la fase acuosa con un disolvente apolar (por ejemplo, MTBE) en una proporción de volumen de disolvente con respecto al peso de material de partida de compuesto 110 de desde aproximadamente 2 l/kg a aproximadamente 10 l/kg o de aproximadamente 3 l/kg a aproximadamente 7 l/kg. Se pueden combinar las fases orgánicas y lavar con una base inorgánica acuosa (por ejemplo, NaHCO₃), seguido de un lavado con salmuera. A continuación, se puede secar la fase orgánica lavada con un agente de secado, por ejemplo, sobre Na₂SO₄. Se puede retirar el agente de secado, tal como por filtración o centrifugación. Se pueden concentrar las fases orgánicas hasta una proporción de volumen con respecto al peso de material de partida de compuesto 110 de desde aproximadamente 3 a aproximadamente 15 l/kg, tal como aproximadamente 5 l/kg o aproximadamente 10 l/kg. Se puede realizar, de forma adecuada, la concentración a presión atmosférica a de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 °C.

En algunos aspectos de referencia, se puede purificar el compuesto 120 por destilación fraccionada como sigue. Se pueden destilar las fases orgánicas combinadas o las fases orgánicas concentradas primero a una temperatura inferior a aproximadamente 60 °C para retirar una primera fracción (frente) que comprende, predominantemente, disolvente. La destilación puede continuar para producir una fracción de producto de compuesto 120 recogida a una temperatura de entre 60 °C y 90 °C (P ≤ -0,09 MPa). En dichos aspectos de referencia, el rendimiento del compuesto 120 es de al menos un 40 % o al menos un 50 % y la pureza por HPLC del compuesto 120 es de al menos un 95 % en área, al menos un 98 % en área o al menos un 99 % en área por HPLC. Opcionalmente, se puede continuar la destilación para retirar una o más fracciones adicionales.

En algunos aspectos de referencia particulares, el disolvente es THF, la proporción molar de cloruro de metilmagnesio con respecto al compuesto 110 en la mezcla de reacción es entre 1:1 y 2:1 o de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1,4:1, y la proporción molar de cloruro de cobre(I) con respecto al compuesto 110 en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 0,15:1 a aproximadamente 0,25:1.

En algunos de dichos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 130 a partir del compuesto 120 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



El procedimiento para preparar el compuesto 130 comprende formar una mezcla de reacción que comprende un disolvente aprótico polar, un disolvente apolar, oxiclورو de fósforo y el compuesto 120. Se puede hacer reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 130.

El disolvente aprótico polar es como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, el disolvente aprótico polar es DMF. El disolvente apolar es como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, el disolvente apolar es DCM.

Se puede formar la mezcla de reacción como sigue, y se puede realizar la reacción bajo una capa de N₂ y/o con una purga con N₂. Se carga un reactor con el disolvente apolar (por ejemplo, DCM) en una proporción de volumen de disolvente apolar con respecto al peso de material de partida de compuesto 120 de desde aproximadamente 3 a aproximadamente 15 l/kg o de aproximadamente 5 a aproximadamente 11 l/kg, y con el disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una proporción de equivalentes con respecto al material de partida de compuesto 120 de desde aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 5:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1. Se ajusta la temperatura de la combinación de disolventes a de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °C, y se añade POCl₃ al reactor, en el que la proporción de equivalentes de POCl₃ con respecto al compuesto 120 es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 2,25:1. Opcionalmente, se puede agitar la mezcla a temperatura durante al menos 0,5 horas. A continuación, se añade el compuesto 120 al reactor, a una temperatura tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 °C, para formar la mezcla de reacción. A continuación, se puede calentar la mezcla de reacción, tal como a de aproximadamente 35 a aproximadamente 55 °C, para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 130. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de al menos 6 horas o más. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 120 es inferior a 5, inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1.

Opcionalmente, se puede purificar el compuesto 130. En algunos de dichos aspectos de referencia, se puede mezclar la mezcla de productos de reacción con agua, en la que la proporción de volumen de agua con respecto al peso de material de partida de compuesto 120 es de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 l/kg o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 l/kg. La temperatura puede ser, de forma adecuada, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 °C y se puede agitar la mezcla durante al menos 0,25 horas, al menos 0,5 horas o al menos 1 hora. Se puede enfriar la mezcla, tal como hasta de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 °C, y filtrar a través de un medio filtrante, tal como tierra de diatomeas. Se puede dejar que el filtrado se separe en una fase acuosa y una fase orgánica, y se puede recoger la fase orgánica y, opcionalmente, lavar con agua y salmuera. A continuación, se puede concentrar la fase orgánica, tal como, por ejemplo, hasta una proporción de volumen con respecto al peso de material de partida de compuesto 120 de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5 l/kg o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 l/kg. Se puede combinar un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno o NMP) con la fase orgánica concentrada en una proporción de disolvente orgánico con respecto al peso de material de partida de compuesto 120 de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 l/kg. Se puede reducir el volumen, por ejemplo, a vacío y a una temperatura por debajo de 40 °C, para producir una solución del compuesto 130. En algunos aspectos de referencia, el disolvente orgánico es DCM y el compuesto 130 está en solución en DCM.

Se puede preparar el compuesto 160 formando una mezcla de reacción que comprende un disolvente orgánico, una base orgánica y los compuestos 130 y 10 y haciendo reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende la lactama tricíclica del compuesto 160.

La base orgánica es como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, la base orgánica es una tri-alkil C₁₋₆ amina. En algunos aspectos de referencia particulares, la base orgánica se selecciona de 4-metilmorfolina y N-etildisopropilamina.

En algunos aspectos de referencia, el disolvente orgánico es un disolvente aprótico polar como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia particulares, el disolvente se selecciona de NMP y DMF.

En algunos aspectos de referencia, la concentración del compuesto 130 en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mol/l o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 mol/l. En algunos aspectos de referencia, la proporción de volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 130 es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 10:1 l/kg, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1 l/kg o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1 l/kg. La proporción de equivalentes de la base orgánica con respecto al compuesto 130 es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 1,05:1 a aproximadamente 1,9:1 o de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1,5:1. En algunos aspectos de referencia, el compuesto 130 está presente en exceso estequiométrico con respecto al compuesto 10. En algunos aspectos de referencia, la proporción de equivalentes del compuesto 10 con respecto al compuesto 130 es entre 0,7:1 y 1:1, tal como de aproximadamente 0,75:1 a aproximadamente 0,95:1.

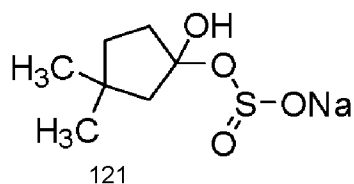
La reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 160 se puede realizar con purga con N₂ y/o con una capa de N₂. En algunos aspectos de referencia, se combinan el disolvente orgánico, la base orgánica y el compuesto 10 en un reactor con agitación a una temperatura de desde aproximadamente 95 a aproximadamente 125 °C o de aproximadamente 100 a aproximadamente 120 °C. A continuación, se añade el compuesto 130 al reactor con agitación, mientras se mantiene la temperatura. En algunos aspectos de referencia, el compuesto 130 está en solución en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno o NMP) como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, el

tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de aproximadamente 0,25 horas, aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas o más. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 130 es inferior a 5, inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1.

Se puede aislar el compuesto 160 de la mezcla de productos de reacción. En algunos aspectos de referencia de aislamiento, se puede enfriar la mezcla de productos de reacción, tal como, por ejemplo, hasta de aproximadamente 80 a aproximadamente 95 °C. A continuación, se puede combinar agua con la mezcla de productos de reacción para formar una mezcla en la que la proporción de volumen de agua con respecto al peso de material de partida de compuesto 130 es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 15:1 l/kg o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1 l/kg. Se enfría la mezcla hasta de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 °C y se agita a la temperatura durante al menos 0,5 horas para formar una suspensión que comprende el compuesto 160 sólido. Se puede recoger el compuesto 160 sólido, tal como por filtración o centrifugación. Opcionalmente, se puede someter a los sólidos a una segunda etapa de suspensión en agua y recogida. A continuación, se puede combinar acetona con el compuesto 160 sólido para formar una suspensión, por ejemplo, a una temperatura de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30 °C, en la que la proporción de volumen de acetona con respecto al peso de material de partida de compuesto 130 es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 6:1 l/kg o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1 l/kg. Se puede agitar la suspensión durante al menos 1 hora. Se puede aislar el compuesto 160 sólido, tal como por filtración o centrifugación. Opcionalmente, se pueden lavar los sólidos recogidos con acetona. Se puede secar el compuesto 160 sólido. En algunos aspectos de referencia de secado, se puede realizar el secado a vacío a una temperatura de desde aproximadamente 25 a aproximadamente 50 °C. El rendimiento del compuesto 160 es de al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 %. La pureza del compuesto 160 por HPLC es de al menos un 98 % en área, al menos un 99 % en área o al menos un 99,5 % en área por HPLC.

En algunos aspectos de referencia particulares, se pueden preparar los compuestos 120, 130 y 160 de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2018/109050, representado en la FIG. 9.

En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 120 de acuerdo con la FIG. 8. Se puede purificar el compuesto 120 por una vía de aducto bisulfito-cetona sólido representada en la FIG. 9. El procedimiento de purificación comprende formar una primera mezcla de reacción que comprende el compuesto 120 en bruto, un disolvente orgánico que no sea miscible con agua (por ejemplo, heptano) y una solución acuosa de bisulfito de sodio, y hacer reaccionar la primera mezcla de reacción para formar una primera mezcla de productos de reacción que comprende el aducto bisulfito-cetona sólido del compuesto 121:



Se aísla el compuesto 121 de la primera mezcla de productos de reacción. Se forma una segunda mezcla de reacción que comprende el compuesto 121 aislado, agua, un disolvente de bajo punto de ebullición que no sea miscible con agua y bicarbonato de sodio. En algunos aspectos de referencia, el disolvente es DCM. Se hace reaccionar la segunda mezcla de reacción para formar una segunda mezcla de productos de reacción que comprende una primera fase que comprende el disolvente y la cantidad predominante del compuesto 120 purificado está en solución en la primera fase y una segunda fase que comprende agua. Se separa la primera fase que comprende el compuesto 120 purificado de la fase acuosa.

En dichos aspectos de referencia, se puede ajustar el pH de la mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 120 en bruto a menos de 5 con una solución acuosa de ácido mineral, por ejemplo, HCl acuoso que proporcione aproximadamente de 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes de HCl por equivalente de compuesto 120.

En la primera mezcla de reacción se puede combinar la mezcla de productos de reacción de pH ajustado con un disolvente que no sea miscible con agua (por ejemplo, hexano), en el que el compuesto 120 en bruto es soluble en dicho disolvente. En algunos aspectos de referencia, la proporción de volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 120 es de desde aproximadamente 5 l/kg a aproximadamente 25 l/kg, de aproximadamente 10 l/kg a aproximadamente 20 l/kg o de aproximadamente 10 l/kg a aproximadamente 15 l/kg. La proporción de volumen de agua con respecto al peso del compuesto 120 en bruto en la primera mezcla de reacción es de aproximadamente 1:1 l/kg a aproximadamente 10:1 l/kg, de aproximadamente 1,5:1 l/kg a aproximadamente 4:1 l/kg o de aproximadamente 2:1 l/kg a aproximadamente 3:1 l/kg. La proporción de equivalentes de bisulfito de sodio con respecto al compuesto 120 en la primera mezcla de reacción es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1 o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1.

Se forma la primera mezcla de reacción combinando la mezcla de productos de reacción de pH ajustado con el disolvente que no es miscible con agua con agitación a una temperatura de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30 °C. Se combina la mezcla resultante con un medio filtrante (por ejemplo, tierra de diatomeas) y se retiran los sólidos, tal como por centrifugación o filtración. Se separa el filtrado para formar una fase orgánica que comprende el compuesto 120 y una fase acuosa. Se concentra la fase orgánica a una temperatura por debajo de aproximadamente 75 °C, reduciendo el volumen hasta una proporción de volumen total con respecto al peso del compuesto 120 de desde aproximadamente 1,5 l/kg a aproximadamente 4 l/kg o de aproximadamente 1,5 l/kg a aproximadamente 2,5 l/kg. Se enfría la fase orgánica de volumen reducido, por ejemplo, hasta aproximadamente de 10 a aproximadamente 30 °C, se filtra opcionalmente y se combina con una solución acuosa de NaHSO₃ que proporcione de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes de NaHSO₃ por equivalente de compuesto 120 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 4,5 equivalentes de NaHSO₃ por equivalente de compuesto 120 para formar una suspensión que comprende el compuesto 121 sólido. Se aísla el compuesto 121 sólido, tal como por filtración o centrifugación, y se suspenden los sólidos recogidos en el disolvente que no es miscible con agua (por ejemplo, hexano). La proporción de volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 121 es, de forma adecuada, de aproximadamente 3 l/kg a aproximadamente 13 l/kg o de aproximadamente 5 l/kg a aproximadamente 9 l/kg. Se aísla el compuesto 121 sólido, tal como por filtración o centrifugación. Opcionalmente, se lavan los sólidos del compuesto 121 aislado con el volumen de disolvente de bajo punto de ebullición que no es miscible con agua (por ejemplo, DCM).

La segunda mezcla de reacción comprende una proporción de volumen de agua con respecto al peso de sólido 121 aislado de desde aproximadamente 5:1 l/kg a aproximadamente 15:1 l/kg o de aproximadamente 7,5:1 l/kg a aproximadamente 10,5:1 l/kg. La proporción de volumen de agua con respecto al volumen de disolvente de bajo punto de ebullición que no es miscible con agua (por ejemplo, DCM) en la segunda mezcla de reacción es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1. La proporción del volumen de disolvente que no es miscible con agua y el peso del compuesto 121 es de aproximadamente 2 l/kg a aproximadamente 9 l/kg, de aproximadamente 3 l/kg a aproximadamente 7 l/kg o de aproximadamente 4 l/kg a aproximadamente 6 l/kg. La proporción de equivalentes de bicarbonato de sodio con respecto al compuesto 121 en la segunda mezcla de reacción es entre 1:1 y 2:1 o de aproximadamente 1,25:1 a aproximadamente 1,75:1. En algunos aspectos de referencia, el bicarbonato de sodio es una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

Se forma la segunda mezcla de reacción combinando los sólidos del compuesto 121 con agua y con agitación. Se añade el disolvente de bajo punto de ebullición que no es miscible con agua, y seguido de la adición de la solución de bicarbonato de sodio para formar una segunda mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 120. Se puede combinar la mezcla resultante con un medio de filtración (por ejemplo, tierra de diatomeas) y se retiran los sólidos de la mezcla, tal como por filtración o centrifugación. Se deja que el filtrado o centrifugado se separe en una fase orgánica y una fase acuosa, y se separan y recogen las fases. Opcionalmente, se puede extraer la fase acuosa con el disolvente de bajo punto de ebullición que no es miscible con agua y se combinan las fases orgánicas. Se puede lavar la fase orgánica combinada con salmuera. Se puede concentrar la fase orgánica combinada lavada a una temperatura inferior a aproximadamente 70 °C hasta un volumen total con respecto al peso del compuesto 120 de desde aproximadamente 1,5 l/kg a aproximadamente 4 l/kg o de aproximadamente 1,5 l/kg a aproximadamente 2,5 l/kg y comprende el compuesto 120 en solución. El análisis de la solución es, de forma adecuada, de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 50 %, de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 45 % o aproximadamente un 40 %. El rendimiento del compuesto 120 es de al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 %.

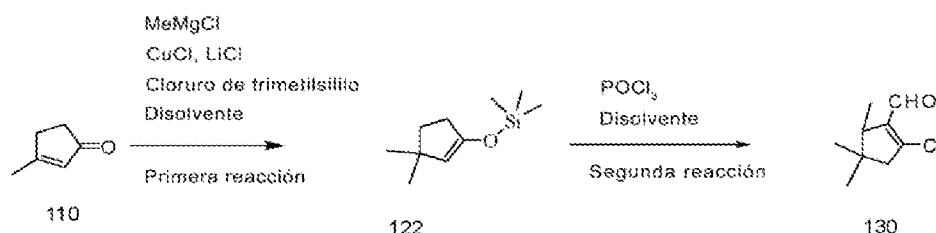
En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 130 a partir del compuesto 120 de acuerdo con el procedimiento representado en la FIG. 8.

Se puede aislar el compuesto 160 de la mezcla de productos de reacción. En algunos aspectos de referencia de aislamiento, se puede enfriar la mezcla de productos de reacción, tal como, por ejemplo, hasta de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 95 °C. A continuación, se puede combinar agua con la mezcla de productos de reacción para formar una mezcla en la que la proporción de volumen de agua con respecto al peso de material de partida de compuesto 130 es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 15:1 l/kg o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1 l/kg. Se enfría la mezcla hasta de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 30 °C y se agita a la temperatura durante al menos 0,5 horas para formar una suspensión que comprende el compuesto 160 sólido. Se puede recoger el compuesto 160 sólido, tal como por filtración o centrifugación. Opcionalmente, se puede someter a los sólidos a una segunda etapa de suspensión en agua y recogida. A continuación, se puede combinar acetona con el compuesto 160 sólido para formar una suspensión, por ejemplo, a una temperatura de desde aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C, en la que la proporción de volumen de acetona con respecto al peso de material de partida de compuesto 130 es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 6:1 l/kg o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1 l/kg. Se puede agitar la suspensión durante al menos 1 hora. Se puede aislar el compuesto 160 sólido, tal como por filtración o centrifugación. Opcionalmente, se pueden lavar los sólidos recogidos con acetona. Se puede secar el compuesto 160 sólido. En algunos aspectos de referencia de secado, se puede realizar el secado a vacío a una temperatura de desde aproximadamente 25 a aproximadamente 50 °C. El rendimiento del compuesto 160 es de

al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 %. La pureza del compuesto 160 por HPLC es de al menos un 98 % en área, al menos un 99 % en área o al menos un 99,5 % en área por HPLC.

En algunos aspectos de referencia particulares, se pueden preparar los compuestos 130 y 160 de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2018/109050, representado en la FIG. 10.

En algunos de dichos aspectos de referencia de la presente divulgación, se puede preparar el compuesto 130 en el esquema de reacción a continuación a partir de un intermedio de trimetilsililo del compuesto 120, designado como compuesto 122 en el esquema de reacción a continuación. El esquema de reacción es como sigue:



El procedimiento para preparar el compuesto 130 comprende formar una primera mezcla de reacción que comprende un primer disolvente aprótico polar, cloruro de metilmagnesio, cloruro de cobre(I), cloruro de litio, clorotrimetilsilano (TMSCl) y el compuesto 110. Se hace reaccionar la primera mezcla de reacción para formar una primera mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 122. Se desactiva la primera mezcla de productos de reacción con un primer agente de desactivación en solución acuosa y se añade un disolvente apolar no miscible con agua a la mezcla de productos de reacción desactivada. Se separan las fases y se recoge y concentra una fase orgánica que comprende la cantidad predominante del compuesto 122 para obtener el compuesto 122 en solución. Se forma una segunda mezcla de reacción que comprende un segundo disolvente aprótico polar, oxiclорuro de fósforo y la solución del compuesto 122. Se hace reaccionar la segunda mezcla de reacción para formar una segunda mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 130. Se desactiva la segunda mezcla de productos de reacción con un segundo agente de desactivación en solución acuosa. Se separan las fases y se recoge una fase orgánica que comprende la cantidad predominante de compuesto 130 en solución.

Los primer y segundo disolventes apróticos polares son como se describen en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, el primer disolvente aprótico polar es THF. En algunos aspectos de referencia, el segundo disolvente aprótico polar es DMF. En algunos aspectos de referencia, el primer agente de desactivación es cloruro de amonio. En algunos aspectos de referencia, el segundo agente de desactivación es fosfato de potasio.

En algunos aspectos de referencia, la primera mezcla de reacción comprende de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 moles por litro de compuesto 110 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,1 moles por litro de compuesto 110. En algunos otros aspectos de referencia, la proporción del volumen del primer volumen de disolvente aprótico polar con respecto al peso del compuesto 110 es de aproximadamente 3 a aproximadamente 11 l/kg o de aproximadamente 5 l/kg a aproximadamente 9 l/kg. El MeMgCl está presente en exceso estequiométrico en comparación con el compuesto 110. En algunos aspectos de referencia, el MeMgCl está en solución en THF, tal como una solución 3 M. En algunos aspectos de referencia, la proporción molar de MeMgCl con respecto al compuesto 110 es entre 1:1 y 1,5:1 o es de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1,3:1. El TMSCl está presente en exceso estequiométrico en comparación con el compuesto 110. En algunos aspectos de referencia, la proporción molar de TMSCl con respecto al compuesto 110 es entre 1:1 y 1,2:1 o de aproximadamente 1,01:1 a aproximadamente 1,1:1. La proporción molar de CuCl con respecto al compuesto 110 es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,2:1 o de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,15:1. La proporción molar de LiCl con respecto al compuesto 110 es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,2:1 o de aproximadamente 0,07:1 a aproximadamente 0,15:1.

En algunos aspectos de referencia, la segunda mezcla de productos de reacción comprende de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 moles por litro o de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,3 moles por litro de compuesto 122. La proporción molar de oxiclорuro de fósforo con respecto al compuesto 122 es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3,1:1 o de aproximadamente 2,1:1 a aproximadamente 2,6:1.

En la primera reacción, en algunos aspectos de referencia, se pueden combinar CuCl, LiCl y el primer disolvente aprótico polar en una atmósfera de N₂ en un reactor a una temperatura de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 35 °C y enfriar hasta de aproximadamente -10 a aproximadamente 10 °C. Se añaden el compuesto 110 y TMSCl al reactor a de aproximadamente -10 a aproximadamente 10 °C. Se forma una primera

mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 122. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de al menos 0,5 horas, al menos 1 hora o más. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 110 es inferior a 5, inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1. Se desactiva la reacción, tal como con una solución acuosa de cloruro de amonio en la que la proporción de equivalentes de cloruro de amonio con respecto al compuesto 110 es mayor de 1:1, aproximadamente 1,1:1, aproximadamente 1,2:1 o aproximadamente 1,3:1. La proporción de volumen de solución de cloruro de amonio con respecto al compuesto 110 es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 l/kg o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 7:1 l/kg. Se separan y recogen las fases orgánica y acuosa. La capa orgánica comprende el compuesto 122 en solución y, opcionalmente, se puede lavar con salmuera. La capa orgánica lavada opcionalmente se puede concentrar hasta que la proporción del volumen de destilado recogido con respecto al peso del compuesto 110 sea de aproximadamente 8 l/kg a aproximadamente 10 l/kg. Se puede diluir la primera mezcla de productos de reacción concentrada con un disolvente apolar (por ejemplo, tolueno), en la que la proporción del volumen de disolvente apolar añadido con respecto al peso del compuesto 110 es de aproximadamente 1 l/kg a aproximadamente 3 l/kg. En dichos aspectos de referencia, se puede concentrar la mezcla diluida para retirar un volumen aproximado del disolvente apolar añadido para producir una solución del compuesto 122. El análisis del compuesto 122 en la solución es de aproximadamente un 40 % p/p a aproximadamente un 60 % p/p o de aproximadamente un 45 % p/p a aproximadamente un 55 % p/p. El rendimiento del compuesto 122 basado en el compuesto 110 es de al menos un 60 %, al menos un 70 % o al menos un 80 %, y la pureza por HPLC del compuesto 122 es de al menos un 85 % en área o al menos un 90 % en área por HPLC.

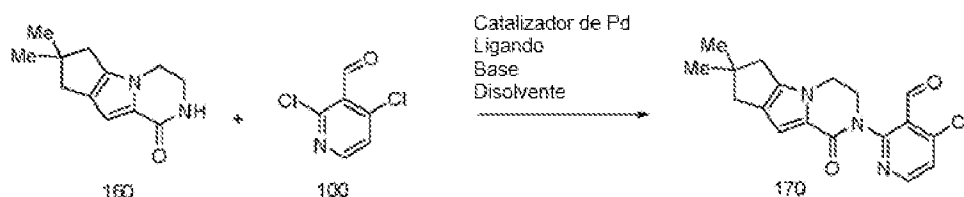
En la segunda reacción, se diluye la solución de la primera reacción con el disolvente apolar para lograr un análisis del compuesto 122 de desde aproximadamente un 25 a aproximadamente un 45 % p/p o de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 40 % p/p o aproximadamente un 35 % p/p. En algunos aspectos de referencia, el disolvente apolar es tolueno. Se puede realizar una primera adición de POCl_3 en la que la proporción de equivalentes de POCl_3 con respecto al peso del compuesto 110 es de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 0,4:1 o aproximadamente 0,3:1 y en la que la temperatura es de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 °C. Se añade DMF después del POCl_3 en una proporción de equivalentes con respecto al compuesto 110 de desde aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1. Se realiza una segunda adición de POCl_3 en la que la proporción de equivalentes de POCl_3 con respecto al peso del compuesto 110 es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1 o aproximadamente 2:1, y se calienta la mezcla hasta de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 °C para formar una segunda mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 130. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de al menos 2 horas o más. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 110 es inferior a 5, inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1. Se combina la mezcla de productos de reacción con una solución acuosa de fosfato de potasio que proporcione una proporción de equivalentes de fosfato de potasio con respecto al compuesto 110 que sea de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 2:1 o de aproximadamente 1,4:1 a aproximadamente 1,8:1. La proporción de volumen de solución de fosfato de potasio con respecto al peso del compuesto 110 es de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 l/kg o de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 l/kg. Se forman las fases orgánica y acuosa, que se separan y recogen. Se lava la capa orgánica con solución de fosfato de potasio y agua para obtener una fase orgánica lavada (por ejemplo, tolueno) que comprende el compuesto 130 en solución y que tiene un pH superior a 7. Se filtra la fase orgánica para generar el compuesto 130 en solución (por ejemplo, tolueno). El rendimiento del compuesto 130 basado en el compuesto 110 es de al menos un 70 % o al menos un 75 %, y la pureza del compuesto 130 es de al menos un 85 % o al menos un 88 % por HPLC.

En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 130 a partir del compuesto 120 de acuerdo con el procedimiento representado en la FIG. 8.

Preparación del compuesto 170 (solo como referencia)

En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 170 de acuerdo con los procedimientos divulgados en la publicación internacional número WO 2018/10905.

En algunos de dichos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 170 de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2018/10905, representado en las FIGS. 7 y 13 y reproducido a continuación, formando una mezcla de reacción que comprende el compuesto 160, un exceso estequiométrico del compuesto 100, un catalizador de paladio y un ligando de catalizador, una base y un disolvente aprótico polar:



Se hace reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 170. Opcionalmente, se puede aislar el compuesto 170 de la mezcla de reacción.

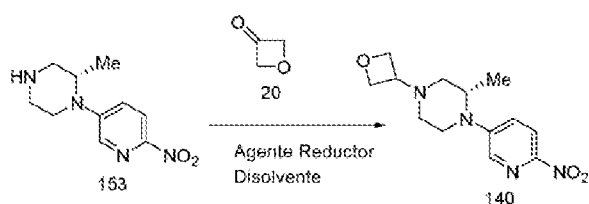
La proporción de equivalentes del compuesto 100 con respecto al compuesto 160 en la mezcla de reacción es mayor de 1:1, tal como entre 1:1 y 1,7:1, de aproximadamente 1,05:1 a aproximadamente 1,5:1 o de aproximadamente 1,05:1 a aproximadamente 1,2:1. El catalizador de paladio puede ser cualquier catalizador de paladio que afecte a la tasa y conversión de un compuesto de sustrato químico en un compuesto de producto como un rendimiento y conversión comercialmente aceptables. En algunos aspectos de referencia, la especie de paladio catalítica es una fuente de paladio seleccionada de la siguiente lista no excluyente: $[\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}]_2$, $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{benzonitrilo})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , PdBr_2 , $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PdCy_3Cl_2 , $\text{Pd}(\text{acac})_2$ y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. En algunos de dichos aspectos de referencia, el catalizador de paladio es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, o es $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Los ejemplos no limitantes de ligandos incluyen DPPF, DTPBF, BINAP, DPPE, DPPP, DCPE, RuPhos, SPhos, APhos (amphos), CPhos, XPhos, *t*-BuXPhos, Me₄*t*-BuXPhos, neopentil(*t*-Bu)₂P, (*t*-Bu)₂PMe, (*t*-Bu)₂PPh, PCy₃, PPh₃, XantPhos y N-XantPhos. En algunos aspectos de referencia, el ligando es DPPF. El disolvente aprótico polar es como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos aspectos de referencia, el disolvente es THF. La proporción de volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 160 en la mezcla de reacción puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 30:1 l/kg, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1 l/kg o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1 l/kg. La concentración del compuesto 160 en la mezcla de reacción puede ser de aproximadamente 0,1 mol/l a aproximadamente 1 mol/l o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 mol/l. La proporción de equivalentes de catalizador con respecto al compuesto 160 puede ser de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,05:1 o de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,03:1. La proporción de equivalentes del ligando con respecto al catalizador puede ser de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1. En algunos aspectos de referencia, la base es una base inorgánica, tal como, sin limitación, un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino o bicarbonato de metal alcalino. Una de dichas bases inorgánicas es carbonato de potasio. La proporción de equivalentes de la base con respecto al compuesto 160 es, de forma adecuada, entre 1:1 y 2:1, o de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,8:1. Se puede realizar la reacción a temperatura de reflujo, típicamente entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 160 es inferior a 3, inferior a 2, inferior a 1 o inferior a 0,5. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de 2 horas, 6 horas, 10 horas, 14 horas, 18 horas, 22 horas o más.

Se puede aislar el compuesto 170 de la mezcla de productos de reacción. En algunos aspectos de referencia, se puede combinar agua con la mezcla de productos de reacción en una proporción de volumen de agua con respecto al peso del compuesto 160 de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1. Se puede reducir la temperatura para inducir la cristalización del compuesto 170 y formar una suspensión del compuesto 170 sólido, tal como de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C y mantener a esa temperatura durante al menos 1 hora. Se puede aislar el compuesto 170 sólido de la mezcla de reacción, tal como por filtración o centrifugación. Opcionalmente, se puede secar el compuesto 170 aislado. En algunos aspectos de referencia de secado, se realiza el secado a vacío parcial con una purga con N₂ a una temperatura de desde aproximadamente 15 °C a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 50 °C, o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 40 °C, o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, durante al menos 2 horas. El rendimiento del compuesto 170 basado en el compuesto 160 es de al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 %. La pureza del compuesto 170 es de al menos un 95 % en área, al menos un 98 % en área o al menos un 99 % en área por HPLC.

En algunos aspectos de referencia particulares, se puede preparar el compuesto 170 de acuerdo con el procedimiento divulgado en la publicación internacional número WO 2018/10905, como se representa en la FIG. 11.

Preparación del compuesto 140 (solo como referencia)

En general, se puede preparar el compuesto 140 a partir de los compuestos 153 y 20 de acuerdo con el siguiente esquema:

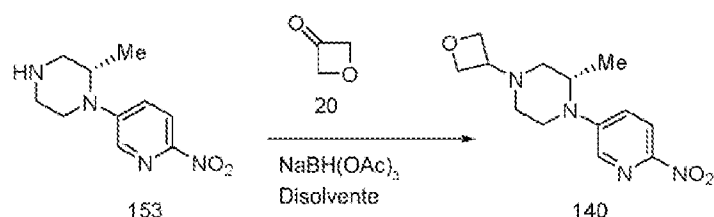


En el que se alquila la amina secundaria del compuesto 153 con el compuesto 20 en una reacción de alquilación reductora en presencia de un agente reductor para formar el compuesto 140. En algunos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 140 como se representa en la FIG. 12A y se describe además en el presente documento.

En algunos aspectos de referencia, en el presente documento se proporciona un procedimiento de preparación del compuesto 140, comprendiendo el procedimiento:

(a) formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 153, el compuesto 20, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y un disolvente; y

(b) hacer reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 140 de acuerdo con el siguiente esquema:



En algunos aspectos de referencia, no se añade ácido acético por separado, aunque se puede formar algo debido a la presencia de agua residual. En algunos aspectos de referencia, la mezcla de productos de reacción formada en la etapa (a) comprende menos de un 10 % en peso, menos de un 5 % en peso, menos de un 1 % en peso o está esencialmente libre de ácido acético. En algunos modos de realización de referencia, la proporción de NaBH con respecto al total combinado de OAc^- y HOAc es inferior a 1:3,1, o inferior a 1:3,05, o inferior a 1:3,01. El disolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente orgánico, tal como un disolvente orgánico aprótico. En algunos aspectos de referencia, el disolvente es THF o Me-THF. En algunos aspectos de referencia, el disolvente es THF. En algunos aspectos de referencia, la fuente de compuesto 153 y compuesto 20 es una solución de compuesto 153 y compuesto 20 en el disolvente, por ejemplo, como aproximadamente de un 20 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso del compuesto 153, o aproximadamente un 30 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso del compuesto 153; y de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso del compuesto 20, o de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso del compuesto 20. En algunos aspectos de referencia, se prepara esta solución añadiendo el compuesto 153 a una solución del compuesto 20 en el disolvente a una temperatura entre de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C, o aproximadamente 10 °C. En algunos aspectos de referencia, se combina una solución del compuesto 153 y el compuesto 20 en el disolvente con una suspensión de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en el disolvente para formar la mezcla de reacción. En cualquiera de los diversos aspectos de referencia, la concentración del compuesto 153 en la mezcla de reacción puede ser de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso, o de aproximadamente un 15 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso, o de aproximadamente un 20 % en peso. En cualquiera de los diversos aspectos de referencia, la concentración del compuesto 20 en la mezcla de reacción puede ser de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 15 % en peso, o de aproximadamente un 6 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso, o de aproximadamente un 8 % en peso. La proporción de equivalentes del compuesto 20 con respecto al compuesto 153 en la mezcla de reacción puede ser de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1,9:1, o de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,4:1, o aproximadamente 1,3:1. La proporción de equivalentes de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ con respecto al compuesto 153 puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1,7:1 a aproximadamente 1,3:1, o de aproximadamente 1,5:1. Se puede realizar la reacción para formar el compuesto 140 con purga con N_2 y/o con una capa de N_2 . Se realiza típicamente la reacción a una temperatura de desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 45 °C o de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C, o aproximadamente 35 °C. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser de aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas o más. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 153 es inferior a 2,

inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1.

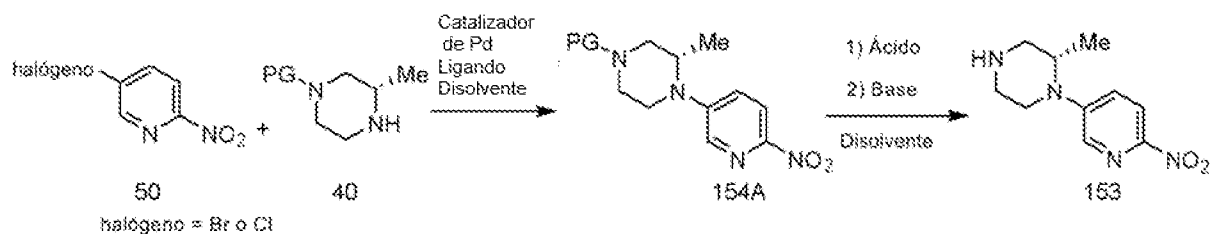
En algunos aspectos de referencia, se combina posteriormente la mezcla de productos de reacción con agua y una base, en la que el agua y la base se pueden añadir por separado. Se puede combinar la mezcla de productos de reacción con agua en una proporción de volumen de agua con respecto al peso del compuesto 140 de desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1 l/kg o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1 l/kg. En determinados aspectos de referencia, la proporción de peso de agua añadida con respecto al disolvente en la mezcla es de aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 0,8:1, o es de aproximadamente 0,6:1. A continuación, se pueden separar las fases para formar una fase acuosa y una fase orgánica, y añadir una base. En algunos aspectos de referencia, la base es una base inorgánica. En determinados aspectos de referencia, la base es NaOH. Se puede añadir la base, por ejemplo, como una solución acuosa, por ejemplo, como una solución acuosa de NaOH a una concentración de desde aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso, o aproximadamente un 30 % en peso. Se puede añadir una cantidad de base de modo que el pH de la fase acuosa alcance aproximadamente 12. Se puede añadir la base, por ejemplo, en una proporción de base con respecto al compuesto 140 de desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2:1.

A continuación, se puede aislar el compuesto 140, que puede incluir, por ejemplo, una o más etapas de cambio de disolvente, destilación y/o cristalización. Por ejemplo, en algunos aspectos de referencia, después de la adición de la base, se aísla, opcionalmente se filtra, la capa orgánica que comprende el compuesto 140 y se intercambia el disolvente en la fase orgánica que comprende el compuesto 140 por otro disolvente. El intercambio de disolventes se puede realizar por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, como se describe en otra parte en el presente documento. En uno de dichos aspectos de referencia, se puede retirar una porción del disolvente en la fase orgánica que comprende el compuesto 140 (por ejemplo, THF) por destilación bajo presión reducida. Por ejemplo, se puede eliminar aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 % o aproximadamente un 80 % del disolvente, tal como bajo atmósfera reducida, por ejemplo, a de aproximadamente 250 mbar a 350 mbar, o aproximadamente 300 mbar. El disolvente eliminado se puede reemplazar por otro, tal como un disolvente prático orgánico. El disolvente prático orgánico puede ser un alcohol. En algún aspecto de referencia, el disolvente prático orgánico es isopropanol. En algunos aspectos de referencia, los procedimientos en el presente documento comprenden además cristalizar el compuesto 140. Dicha cristalización puede, por ejemplo, seguir a las etapas de cambio de disolvente descritas en el presente documento. Se puede enfriar la solución del compuesto 140, tal como a menos de 40 °C, menos de 20 °C o aproximadamente 5 °C, y agitar mientras se forman los cristales del compuesto 140. A continuación, se pueden aislar los cristales, tal como por filtración, opcionalmente lavar con disolvente adicional y secar bajo presión reducida para proporcionar cristales del compuesto 140 seco purificado. En algunos modos de realización de referencia, se siembra la solución del compuesto 140 con cristales del compuesto 140 para promover la cristalización. El rendimiento del compuesto 140 puede ser de al menos un 85 % o al menos un 90 %. La pureza del compuesto 140 puede ser de al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 98,5 % por HPLC.

En otros aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 140 de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2018/10905 como se representa en la última etapa de la FIG. 12B.

Preparación del compuesto 153 (solo como referencia)

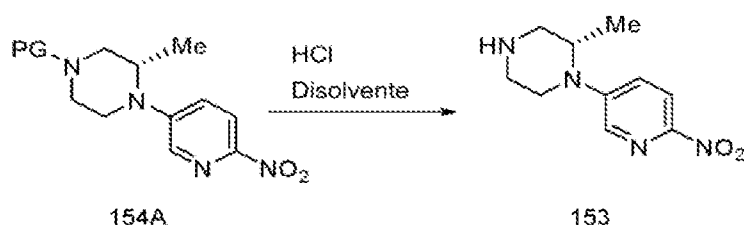
En general, se puede preparar el compuesto 153 de acuerdo con el siguiente esquema:



En dichos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 154A a partir de una mezcla de reacción que comprende el compuesto 50, el compuesto 40, dioxano, K_3PO_4 , catalizador de $Pd(OAc)_2$ y ligando BINAP. En la mezcla de reacción, la concentración del compuesto 50 en dioxano es de aproximadamente un 10 % p/p, la proporción de equivalentes de K_3PO_4 con respecto al compuesto 50 es de aproximadamente 2, la proporción de equivalentes de catalizador de $Pd(OAc)_2$ con respecto al compuesto 50 es de aproximadamente 0,012:1 y la proporción de equivalentes de catalizador de $Pd(OAc)_2$ con respecto al ligando BINAP es de aproximadamente 1:1. Se hace reaccionar la mezcla de reacción a de aproximadamente 95 °C a aproximadamente para aproximadamente 105 °C durante aproximadamente 15 horas para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 154 protegido con BOC con un rendimiento de aproximadamente un 79 %. Se

5 forma una mezcla de reacción que comprende el compuesto 154A, metanol, catalizador de paladio al 10 % sobre carbono e hidrógeno. En la mezcla de reacción, la proporción de volumen de metanol con respecto al peso del compuesto 154A es de aproximadamente 5:1, y la proporción en peso del catalizador de paladio sobre carbono con respecto al compuesto 154A es de aproximadamente 0,05:1. En algunos aspectos de referencia, donde el PG es BOC, el compuesto 154A se designa como compuesto 154.

En dichos aspectos de referencia, se puede preparar el compuesto 153 a partir del compuesto 154A de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



10

El procedimiento para preparar el compuesto 153 comprende formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 154A que tiene un resto de grupo protector, PG, ácido clorhídrico y un disolvente que comprende agua. Se hace reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 154A desprotegido. Opcionalmente, se puede aislar el compuesto 153 de la mezcla de productos de reacción.

15

Se puede realizar la reacción para formar el compuesto 153 con purga con N₂ y/o con una capa de N₂. Se realiza típicamente la reacción a una temperatura de desde aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C o de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C. En algunos aspectos de referencia, el tiempo de reacción hasta la finalización puede ser finalmente de 1 hora o más. Se puede considerar que la reacción ha finalizado cuando el % en área de concentración por HPLC del compuesto 154A es inferior a 2, inferior a 1, inferior a 0,5 o inferior a 0,1.

20

En algunos aspectos de referencia, se puede aislar el compuesto 153 de la mezcla de productos de reacción. En dichos aspectos de referencia, se puede enfriar la mezcla de productos de reacción, tal como, por ejemplo, hasta de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 °C, y se puede extraer la mezcla de reacción con un disolvente apolar como se describe en otra parte en el presente documento (por ejemplo, DCM) en una proporción de volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 153 de desde aproximadamente 3:1 l/kg a aproximadamente 11:1 l/kg o de aproximadamente 5:1 l/kg a aproximadamente 9 l/kg. Se puede recoger la fase acuosa y se puede ajustar el pH de la misma a un valor mayor de 11 con una base inorgánica fuerte acuosa, por ejemplo, NaOH aproximadamente al 30 %. Se puede extraer la fase acuosa de pH ajustado con un disolvente apolar (por ejemplo, DCM) en una proporción de volumen de disolvente con respecto al peso del compuesto 153 de desde aproximadamente 5:1 l/kg a aproximadamente 20:1 l/kg o de aproximadamente 8:1 l/kg a aproximadamente 15:1 l/kg. Se puede realizar una segunda extracción de la fase acuosa con el disolvente apolar. Se combinan las fases orgánicas y se pueden lavar al menos una vez con agua en un volumen en general consecuente con el volumen de cada extracción con disolvente apolar. A continuación, se pueden secar las fases orgánicas lavadas combinadas con un agente de secado (por ejemplo, MgSO₄) y filtrar. El filtrado comprende el compuesto 153 en solución a una concentración de desde aproximadamente un 2 a aproximadamente un 8 % p/p o de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 6 % p/p. En algunos aspectos de referencia, se puede obtener el compuesto 153 sólido por evaporación del disolvente a vacío. En algunos modos de realización de referencia, el disolvente usado es un éster. En determinados modos de realización de referencia, se obtiene el compuesto 153 sólido por evaporación del disolvente de acetato de isopropilo. En algunos otros aspectos de referencia, se puede usar la solución del compuesto 153 directamente para la preparación del compuesto 140. El rendimiento del compuesto 153 es de al menos un 80 % o al menos un 90 %.

25

30

35

40

45

Procedimiento global

Se puede preparar el compuesto 200 en un procedimiento global como se representa en la FIG. 13, donde las etapas 1-3 y 7-10 se refieren a los procedimientos generales de la publicación internacional número WO 2018/109050 descritos en otra parte en el presente documento, y donde las etapas 4-6 y 10-12 se refieren a reacciones de la presente divulgación.

50

Solvatos del compuesto 200

55

Además, en el presente documento se proporcionan solvatos del compuesto 200, tales como los que se pueden

ES 3 012 969 T3

producir durante la fabricación del compuesto 200. En algunos modos de realización, dichos solvatos son solvatos cristalinos. En determinados modos de realización, el solvato cristalino es un hemisolvato de etanol. En algunos modos de realización, el solvato cristalino es un solvato de tolueno. En algunos modos de realización, el solvato cristalino es un solvato de etanol.

5 En algunos modos de realización, el hemisolvato cristalino de etanol se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o mayor de diez; o al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez) picos característicos seleccionados de la tabla X. En algunos modos de
10 realización, el hemisolvato cristalino de etanol se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende al menos cuatro, al menos cinco o los seis de los picos siguientes: 7,04, 14,05, 15,03, 17,48, 19,23 y 21,11 ($\pm 0,2^\circ 2\theta$). En algunos modos de realización, el hemisolvato cristalino de etanol tiene un patrón de XRPD esencialmente como se proporciona en la FIG. 17.

15 En algunos modos de realización, el solvato cristalino de tolueno se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o mayor de diez; o al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez) picos característicos seleccionados de la tabla X. En algunos modos de
20 realización, el solvato cristalino de tolueno tiene un patrón de XRPD esencialmente como se proporciona en la FIG. 18. En algunos modos de realización, el solvato cristalino de tolueno se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende al menos cuatro o los cinco de los picos siguientes: 4,18, 6,91, 14,20, 15,59 y 16,83 ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

25 En algunos modos de realización, el solvato cristalino de etanol se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o mayor de diez; o al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez) picos característicos seleccionados de la tabla X. En algunos modos de
30 realización, el solvato cristalino de etanol tiene un patrón de XRPD esencialmente como se proporciona en la FIG. 19. En algunos modos de realización, el solvato cristalino de etanol se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o los siete de los picos siguientes: 5,41, 5,64, 8,46, 13,83, 14,02, 14,56 y 16,96 ($\pm 0,2^\circ 2\theta$).

Tabla X: lista de picos de XRPD para polimorfos de solvatos del compuesto 200 seleccionados. El error de posición para cada pico individual es $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Hemisolvato de etanol		Solvato de tolueno		Solvato de etanol	
Picos únicos [$^\circ 2\theta$]	Intensidad rel. [%]	Picos únicos [$^\circ 2\theta$]	Intensidad rel. [%]	Picos únicos [$^\circ 2\theta$]	Intensidad rel. [%]
7,04	62	4,18	100	5,41	79
7,78	15	6,91	10	5,64	64
9,41	7	7,43	6	7,14	17
9,65	9	7,78	5	8,46	57
9,76	16	8,40	2	11,71	14
10,51	13	10,76	3	11,94	17
11,68	24	11,36	2	12,41	12
13,63	11	11,68	3	12,70	9
14,05	44	12,54	2	13,26	37
14,67	16	14,20	15	13,83	40
15,03	65	14,66	6	14,02	100
15,61	35	15,21	7	14,38	57
15,95	16	15,28	7	14,56	77
16,19	25	15,59	10	15,58	16
16,61	7	16,04	6	15,93	20
17,24	23	16,83	11	16,20	28
17,48	45	18,09	3	16,96	64
17,71	9	19,53	4	17,45	41
17,85	6	25,16	4	17,90	26
18,44	15	26,63	5	18,19	11
18,84	6			18,82	8
19,23	42			19,80	18
19,55	8			20,36	14
19,81	6			21,26	28
21,11	100			21,35	26
21,67	32			21,84	14
21,91	15			22,42	65

Hemisolvato de etanol		Solvato de tolueno		Solvato de etanol	
22,63	9			22,83	59
22,93	12			23,11	64
23,17	12			23,56	16
24,05	12			24,00	23
24,35	18			24,32	18
24,91	30			24,94	12
25,35	13			25,20	36
26,70	9			25,36	20
26,90	13			26,05	16
27,39	10			26,21	13
				26,71	28
				26,98	13
				27,74	10
				27,86	14
				28,26	13

Ejemplos

5 Las figuras y ejemplos proporcionan procedimientos ejemplares para preparar los compuestos divulgados; los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan y analizan en las figuras y ejemplos, se pueden sustituir por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, se pueden modificar además muchos de los procedimientos descritos y ejemplares en vista de la presente divulgación usando química convencional bien conocida para los expertos en la técnica.

10 En los ejemplos, los equivalentes y las proporciones de equivalentes se basan en el material de partida referenciado para cada reacción. Los valores de volumen por peso, tales como l/kg y ml/g, se refieren a un volumen de un componente líquido en base al peso del material de partida referenciado para cada reacción.

15 Procedimientos analíticos

La cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) se puede realizar como sigue.

20 *Procedimiento 1 de HPLC: ejemplos 2-10; y ejemplos comparativos 4-6:* instrumentos y columna. Sistema de HPLC: Agilent serie 1260, bomba cuaternaria y muestreador automático. Sistema de integración: Waters Empower. Configuración: mezclador Jetweaver V380 no usado, compensación de pulso, capilares de 0,12 mm (rojo) y cubeta de lectura de 10 mm. Volumen de retardo: 0,51 ml. Dosificación: buretas automáticas (por ejemplo, Metrohm 725 Dosimat) o pipetas volumétricas, pipetas de pistón para intervalo de μ l. Fase estacionaria: Poroshell 120 Bonus-RP, L = 150 mm, DI = 4,6 mm, 2,7 μ m.

25 Soluciones. Solución tampón: acetato de amonio 20 mM en agua, 1,52-1,56 g de acetato de amonio, 1000 ml de agua, pH 5,8 \pm 0,1, ajustar el pH con ácido acético si es necesario. Fase móvil A: 950 ml de solución tampón, 50 ml de acetonitrilo. Fase móvil B: 950 ml de acetonitrilo, 50 ml de solución tampón. Diluyente: agua/acetonitrilo 1:9 v/v (por ejemplo, 100 ml de agua y 900 ml de acetonitrilo).

Programa de bombeo.

Flujo (ml/min)	Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Observaciones
1,0	0,0	80	20	
1,0	1,0	80	20	isocrático
1,0	15,0	50	50	gradiente lineal
1,0	18,5	50	50	isocrático
1,0	25,0	20	80	gradiente lineal
1,0	26,0	20	80	isocrático
1,0	26,1	80	20	equilibrado
1,0	30,0	80	20	

35 Temperatura del horno de columna: 25 °C. Contrapresión de columna: aproximadamente 300 bar (condiciones iniciales). Volumen de inyección: 3,0 μ l. Lavado de agujas: vial de lavado. Temperatura del termostato del muestreador: 5 °C. Limpieza de columna: agua/acetonitrilo 2:8. Almacenamiento de columna: acetonitrilo. Detección: DAD: 245 nm, ancho de banda 4 nm. Longitud de onda de referencia: apagada. Hendidura: 4 nm. Velocidad de transferencia de datos: 5 Hz, por ancho de pico >0,05 min, tiempo de respuesta 1 s.

ES 3 012 969 T3

Preparación de muestras. la solución de blanco fue el diluyente. Para la solución madre 1, se disolvieron los siguientes estándares de referencia en 10,0 ml de diluyente: de 7,0 a 8,0 de impureza de desBr; de 7,0 a 8,0 mg de impureza de aducto de cisteína; de 7,0 a 8,0 mg de impureza de regioisómero (regioisómero del compuesto 190); y de 7,0 a 8,0 mg de cloruro (compuesto 170). Para la solución madre 2, se disolvió de 7,0 a 8,0 de boronato (compuesto 182) en 10,0 ml de acetonitrilo. Para la solución madre 3, se disolvieron los siguientes estándares de referencia en 100,0 ml de cloruro de metileno: de 7,0 a 8,0 mg de impureza de dímero; de 7,0 a 8,0 mg de impureza de sec-alcohol; de 7,0 a 8,0 mg de impureza de cetona. Para la solución 1 (0,05 %) de la prueba de idoneidad del sistema ("SST"), se disolvieron de 7,0 a 8,0 del compuesto 200 estándar de referencia en 9,93 ml de diluyente, seguido de la adición de 5,0 µl de la solución madre 1, 5,0 µl de la solución madre 2 y 50,0 µl de la solución madre 3. Para la solución 2 de SST (para la asignación de picos de la impureza de THF), se disolvieron de 7,0 a 8,0 mg de impureza de THF en 10,0 ml de diluyente. Se prepararon las mezclas de reacción de muestra disolviendo 50 µl de una muestra de fase orgánica en 10,0 ml de diluyente.

Prueba de idoneidad del sistema. Cromatograma del blanco: el cromatograma del blanco se comparó con el cromatograma representado en el procedimiento analítico; los picos del sistema o los picos resultantes de los productos químicos usados no deben interferir con el análisis. Selectividad: los cromatogramas de las soluciones de SST fueron comparables al cromatograma adjunto con respecto a la selectividad y los tiempos de retención. Sensibilidad, simetría de picos: el cromatograma de las soluciones de SST se verificó por inspección visual. Acción: en caso de fallo, el análisis de la muestra no fue válido. Después de corregir la fuente de error, se repitieron el análisis del blanco, la(s) SST y la muestra.

La identidad de un compuesto corresponde si el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de muestra se corresponde con el tiempo de retención del pico principal en los cromatogramas de las soluciones de SST. El porcentaje en área es

$$x_i = \frac{A_i}{\sum_{j=1}^n A_j} 100 \%$$

donde: x_i = porcentaje de analito i (% en área); A_i = área del pico obtenido para el analito i (mAU*s) o (pA*s) o (recuentos*s); y A_j = área del pico obtenido para el analito j = 1 a n (mAU*s) o (pA*s) o (recuentos*s). El porcentaje en área reducida solo tuvo en cuenta los analitos seleccionados.

Intervalo de integración. Porcentaje en área: se descartaron los picos presentes en el cromatograma del blanco para el análisis de porcentaje en área. Análisis del porcentaje en área reducida: integrar solo la impureza de cloruro y la impureza de aldehído; se determinó que la reacción había finalizado si el porcentaje en área reducida del compuesto 170 ("cloruro") está por debajo del límite de especificación.

Parámetros de integración. Los parámetros de integración se ajustan para integrar todos los picos \geq la mitad del nivel de informe ("RL"). El pico de cualquier impureza que no estuviera completamente separado del pico principal se integró preferentemente por extrapolación de valle a valle (barrido tangencial).

La tabla de picos es como sigue:

Analito	RRT (aprox.)	RL (% en área)
Impureza de desBr	0,34	0,05
Impureza de dímero	0,62	0,05
Impureza de aducto de cisteína	0,63	0,05
Boronato (compuesto 182)	0,83	0,05
Impureza de regioisómero	0,91	0,05
Impureza de sec-alcohol	0,93	0,05
Aldehído (compuesto 190)	1,00	----
Impureza de hemiacetal de EtOH ^a	1,04	0,05
Cloruro (compuesto 170)	1,18	0,05
Impureza de cetona	1,20	0,05
Otras impurezas	----	----

^a Solo en soluciones de SST

Tabla de picos, solo para información/asignación de picos

Analito	RRT (aprox.)	RL (% en área)
Impureza de ácido de boronato	0,24	0,05
Impureza de THF	0,34	0,05
Impureza de lactama	0,56	0,05

ES 3 012 969 T3

Impureza de dímero	1,44	0,05
Tolueno	0,98	---

La cantidad de dímero en un % p/p por el procedimiento 1 de HPLC descrito anteriormente se correlaciona con la cantidad de dímero en un procedimiento de HPLC de % en área como se informa en la tabla de correlación a continuación.

5

Correlación del % p/p de dímero evaluado por el procedimiento 1 de HPLC con el % en área determinado por otros procedimientos de HPLC, de la misma muestra.

Muestra	% p/p por procedimiento 1 de HPLC	procedimiento de % en área
1	0,35	0,31
2	0,29	0,27
3	0,51	0,52
4	0,38	0,39

10 Procedimientos analíticos para los ejemplos comparativos 1-3

Ejemplo comparativo 1: Columna: Waters Atlantis T3 (4,6*150 mm, 3 µm). Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM, pH 3,7. Fase móvil B: CH₃CN. Caudal: 1,0 ml/min. Volumen de inyección: 2,0 µl. Temperatura de columna: 45 °C. Longitud de onda de detección UV: 315 nm. Diluyente: ACN.

15

Ejemplo comparativo 3: Columna: (1) Agilent PLRP-S100A, 150 mm x 4,6 mm, 3 µm o (2) Agilent PLRP-S 100A, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm. Fase móvil A: NaOH acuoso 10 mM. Fase móvil B: acetonitrilo. Caudal: 1,0 ml/min. Volumen de inyección: 1,0 µl. Temperatura de columna: (1) 20 °C; (2) 15 °C.

20 La cromatografía de líquidos con espectrometría de masas (CLEM) se puede realizar como sigue. Columna: XDB-C18 4,6 mm x 50 mm, 1,8 µm. Fase móvil A: agua / TFA al 0,05 %. Fase móvil B: CH₃CN/TFA al 0,05 %. Caudal: 1,2 ml/min. Volumen de inyección: 10,0 µl. Temperatura de columna: 40 °C. Diluyente: 30:70 (v/v) CH₃CN/H₂O. Tipo de interfase: ES-API+. Temp. del gas de secado: 250 °C. Presión del nebulizador: 35 psig. Flujo del gas de secado: 13 l/min. Voltaje capilar: 3000 V. Intervalo de barrido: 150-600 m/z.

25

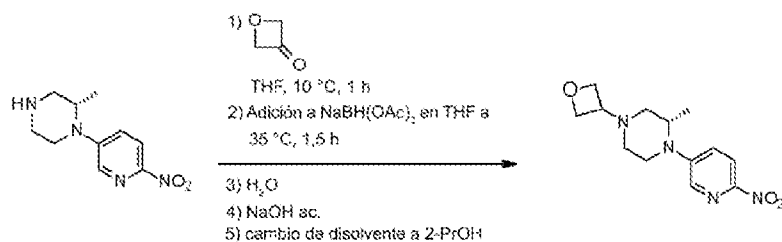
La cromatografía de gases (CG) se puede realizar como sigue. Un sistema de CG Agilent serie 7890A con una columna Agilent HP-5 (30 m*0,32 mm*0,25 µm). Caudal: 2,0 ml/min. Volumen de inyección: 10,0 µl. Gas portador: N₂. Diluyente: metanol.

30 La espectrometría de masas (EM) se puede realizar usando un (1) espectrómetro de masas Sciex 15 en modo ES+, o (2) espectrómetro de masas Shimadzu LCMS 2020 en modo ESI+. Los datos de los espectros de masas solo indican, en general, los iones originales, a menos que se establezca de otro modo. Los datos de EM o EMAR se proporcionan para un compuesto o intermedio particular cuando se indique.

35 La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se puede realizar usando cualquier instrumento adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, un (1) espectrómetro de RMN Bruker AV III 300, (2) espectrómetro de RMN Bruker AV III 400 o (3) espectrómetro de RMN Bruker AV III 500, y referenciado a tetrametilsilano. Los datos de RMN se proporcionan para un compuesto o intermedio particular cuando se indique.

40 Ejemplo de referencia 1

Se preparó el compuesto 140 de acuerdo con el esquema de reacción de la FIG. 12A (solo como referencia) y como se representa a continuación:



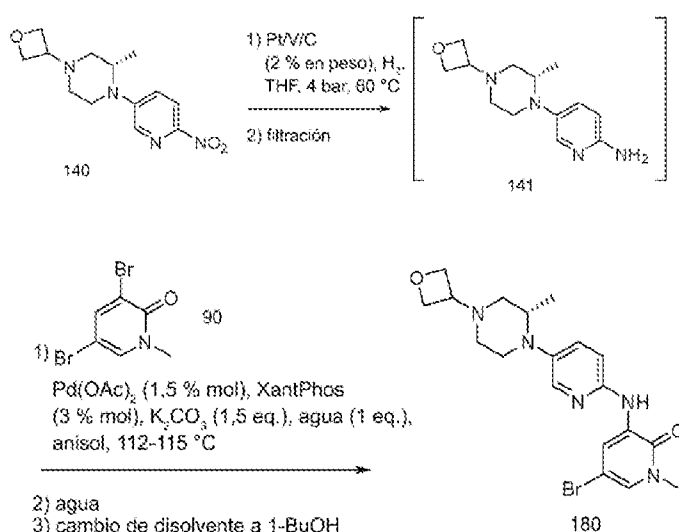
45

A una suspensión templada (35 °C) de NaBH(OAc)₃ (71,5 g, 337 mmol) en THF (110 g) se le añadió una mezcla preformada fría (10 °C) de (S)-2-metil-1-(6-nitropiperidin-3-il)pipecazina (50 g, 225 mmol; compuesto 153) y oxetan-3-ona (21,2 g, 292 mmol; compuesto 20) en THF (136,4 g) durante un periodo de 1-2 h. Se agitó la mezcla a

35 °C hasta que se logró la conversión completa (típicamente, 1 h). A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C y se desactivó tras la adición a agua (135 g) a 40 °C. Después de la separación de fases, se añadió NaOH (99,6 g, 28 %) a 40 °C para lograr un pH de 12. Después de la separación de fases, se sometió la fase orgánica a filtrado fino a 40 °C, se concentró y seguido de un intercambio continuo de THF por 2-PrOH a vacío (300 mbar), tras lo que se inició la cristalización. Se enfrió la suspensión de cristales hasta 5 °C y se agitó durante al menos 2 h. Se filtraron los cristales, se lavaron con 2-PrOH frío y se secaron bajo presión reducida hasta alcanzar un peso constante. Se aisló el compuesto (S)-2-metil-1-(6-nitropiridin-3-il)-4-(oxetan-3-il)piperacina (compuesto 140) con un rendimiento de un 89 % (55,8 g) como cristales amarillos. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,22 (d, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 4,40-4,62 (m, 3H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,83 (d an., 1H), 3,42 (q, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 1H), 2,66 (d an., 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,21 (d, 3H). EMAR (ESI): calc. para C₁₃H₁₈N₄O₃: 278,1379; encontrado: 278,1406.

Ejemplo de referencia 2

- 15 Se prepararon los compuestos 141 y 180 de acuerdo con el esquema de reacción de la FIG. 1 (solo como referencia) y como se representa con más detalle a continuación:



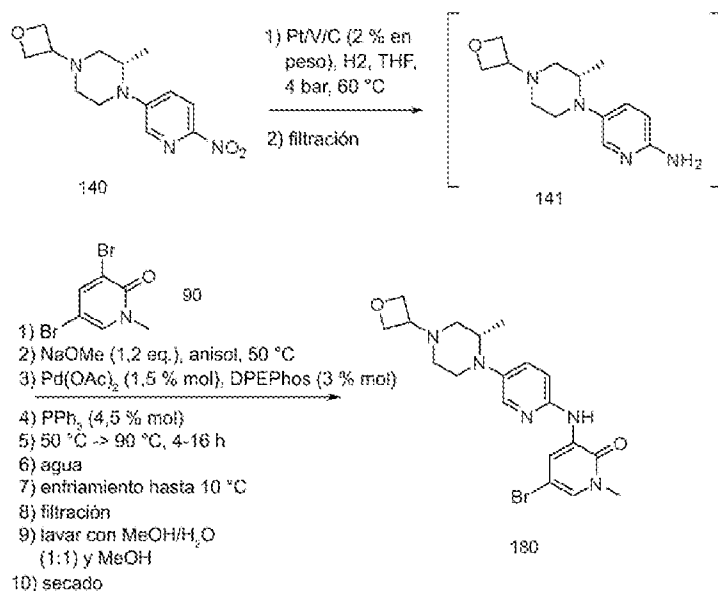
Se transfirió una solución de (S)-2-metil-1-(6-nitropiridin-3-il)-4-(oxetan-3-il)piperacina (56 g, 201,3 mmol) (compuesto 140) en THF (495,8 g) a una autoclave de acero y se hidrogenó en presencia de un catalizador de Pt/V en C (1,12 g, 2 % en peso) a 60 °C y 4 bar de hidrógeno durante 16 h para producir una solución de (S)-5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperacina-1-il)piridin-2-amina (compuesto 141). Después de liberar la presión, se filtró el catalizador, se enjuagó la autoclave con THF y se lavó la torta de filtrado con THF. Se eliminó el THF de la solución por destilación para lograr un volumen de reactor de aproximadamente 120 ml. Se añadió anisol y se retiró el THF restante por destilación bajo presión reducida (120-150 mbar, T_i 90±5 °C) para lograr un volumen de reactor de 250 ml (5 V).

A la solución del compuesto 141 se le añadieron, a continuación, 3,4-dibromo-1-metilpiridin-2-ona (compuesto 90) (1,05 eq.) y K₂CO₃ (1,5 eq.) a una temperatura de 90 °C bajo una corriente de argón/nitrógeno, seguido de la adición gota a gota de agua (1,0 eq.). Finalmente, se añadieron Xantphos (3 % mol) y Pd(OAc)₂ (1,5 % mol) para formar una mezcla. Se calentó la mezcla hasta una temperatura de 112-114 °C y se agitó hasta que se logró la conversión completa en el compuesto 180 (15-20 h). Se diluyó la mezcla de reacción con anisol (2 V), seguido de adición de agua (4 V), dando como resultado una temperatura de 90 °C. Se separaron las fases orgánica y acuosa. Se retiró parcialmente el anisol de la fase orgánica a vacío (120-150 mbar) para lograr un volumen de reactor de 150 ml (3 V). A continuación, se añadieron 1-butanol (5 V) y agua (4 V), seguido de la separación de las fases orgánica y acuosa. Se transfirió la fase orgánica que comprendía anisol, 1-butanol y el compuesto 180 a un reactor precalentado (90 °C) y se redujo el volumen de la mezcla de reacción a vacío (120-150 mbar) para lograr un volumen de reactor de 200 ml, tras lo que se inició la cristalización. Se añadió 1-butanol (3 V) para lograr un volumen de cristalización de 350 ml. Se enfrió la suspensión hasta una temperatura de -10 °C a una tasa de 10 °C/h y se agitó durante al menos 6 h a una temperatura de -10 °C. Se recogieron los cristales por filtración, se lavaron con MeOH/H₂O (1:1 v/v, 1,5 V) frío (-5 ± 2 °C) y con 1-butanol (2,5 V) frío (-5 ± 2 °C), y se secaron a 70 °C a vacío (2-10 mbar) hasta alcanzar un peso constante para dar el compuesto 180 como un sólido beige-amarillento con un rendimiento de un 75-78 % y un análisis de >99,0 % en peso. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47-8,62 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,33-7,51 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 4,39-4,69 (m, 4H), 3,73 (d an., 1H), 3,51 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 2,90-3,04 (m, 1H), 2,58 (d an., 1H), 2,27-2,40

(m, 2H), 2,18 (t an., 1H), 0,96 (d, 3H). EMAR (ESI): calc. para $C_{19}H_{24}BrN_5O_2$: 433,1113; encontrado: 433,1130.

Ejemplo de referencia 3

- 5 Se prepararon los compuestos 141 y 180 de acuerdo con el esquema de reacción de la FIG. 2 (solo como referencia) y como se representa con más detalle a continuación:



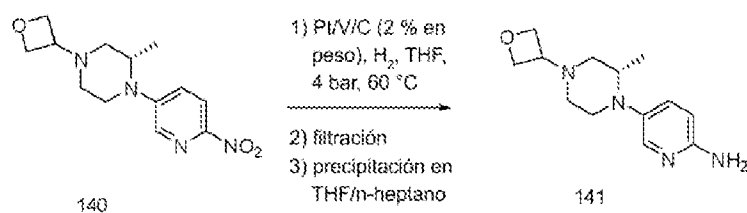
- 10 Se preparó el compuesto 141 por el procedimiento del ejemplo de referencia 2. Se calentó una solución del compuesto 141 (152,04 g que contenía 15 g del compuesto 141) en THF hasta 85 °C y se reemplazó el THF por anisol por destilación continua para dar como resultado un volumen de reactor de aproximadamente 75 ml. Se enfrió la mezcla hasta 50 °C, seguido de la adición secuencial del compuesto 90 (16,93 g, 63,42 mmol, eq.: 1,05), metóxido de sodio anhidro (3,92 g, 72,48 mmol, eq.: 1.2) y, finalmente, una suspensión roja premezclada de acetato de paladio(II) (203,4 mg, 906,1 μmol, eq.: 0,015) y DPEphos (975,9 mg, 1,812 mmol, eq.: 0,030) en anisol (6,93 g, 7 ml). A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta 92 °C, tras lo que se formó una suspensión. A continuación, se agitó la mezcla hasta que se logró la conversión completa y, a continuación, se desactivó tras la adición de agua (120 g). A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a 10 °C a una tasa de 1 °C/min. A continuación, se aisló el compuesto 180 cristalino por filtración y se lavó con una secuencia de MeOH (45 ml), H₂O/MeOH (1:1 v/v, 20 ml) y MeOH (30 ml). Se secaron los cristales a 45 °C a vacío hasta alcanzar un peso constante para proporcionar el compuesto 180 como un sólido beige con un rendimiento de un 82,5 % (12,6 g) y una pureza de >99 % en área.

Ejemplo de referencia 4

- 25 Se repitió el ejemplo de referencia 3, excepto que se añadió trifetilfosfina (4,5 % mol) a la mezcla de reacción que comprendía la solución del compuesto 141. La reacción proporcionó un rendimiento de un 82,4 % con una pureza de un 98,3 %.

Ejemplo de referencia 5

30 Se preparó el compuesto 141 y se aisló de la solución de acuerdo con el siguiente esquema:



- 35 Se colocó una solución del compuesto 140 (300 g, 1,078 mol) en THF (1,06 kg) en una autoclave y se hidrogenó

en presencia de un catalizador de Pt/V/ en C (6,0 g, 2 % en peso) a 60 °C y 4 bar de hidrógeno durante 16 h para producir el compuesto 141 en solución. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y liberar la presión, se recogió el catalizador por filtración, se enjuagó la autoclave con THF y se lavó la torta de filtración con THF (177,8 g totales de enjuague con THF). De las soluciones combinadas, se eliminó el THF por destilación (70 °C, 350 mbar) para lograr un volumen de reactor de aproximadamente 1,5 l, seguido de enfriamiento hasta 37 °C. Se añadió *n*-heptano (1 l), tras lo que se inició la cristalización del compuesto 141 y se agitó la suspensión a 27 °C durante 1,5 h. A continuación, se añadió *n*-heptano adicional (1,25 l), se agitó la suspensión a 25 °C durante 15 minutos y, a continuación, se enfrió hasta 3-5 °C y se agitó durante 30 min. A continuación, se recogieron los cristales por filtración, se lavaron con *n*-heptano (1 l) y se secaron a vacío para dar el compuesto 141 con un rendimiento de un 90,7 % (242,8 g) y una pureza de >99 % en área. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,86 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,53-4,77 (m, 4H), 4,27 (s an., 2H), 3,45-3,62 (m, 1H), 3,19-3,35 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 2H), 2,51-2,70 (m, 2H), 2,27-2,46 (m, 1H), 2,06 (dd, 1H), 0,92 (d, 3H). EMAR (ESI): calc. para C₁₃H₂₀N₄O: 248,1637; encontrado: 248,1647. XRF: <1 ppm Pt; <2 ppm V.

15 Ejemplo de referencia 6

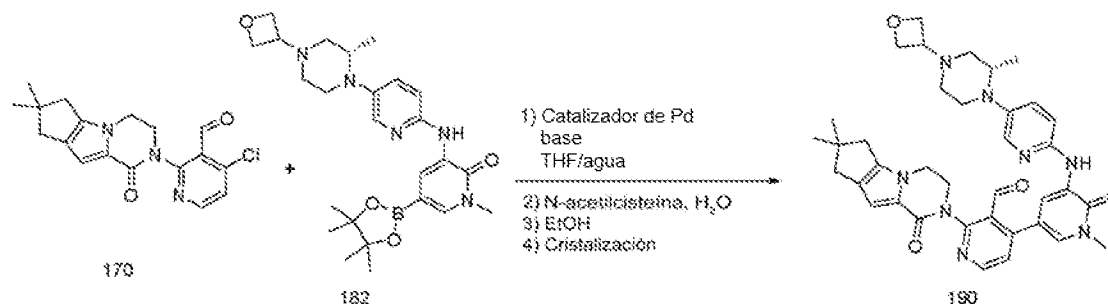
Se evaluaron los catalizadores para la preparación del compuesto 141 a partir del compuesto 140 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo de referencia 5. Se informa de los resultados en la tabla 1 a continuación.

20 Tabla 1: resumen de las síntesis del compuesto 141

Exp.	Catalizador (carga)	Disolvente	Aditivo (eq.)	Temp. (°C)	Pres. (bar)	Conv. (%)	Selec. (%)
1	Pt al 1 %/V al 2 % en C (2 % en peso)	THF	---	60	4	>99,9	99,4
2	Pt al 1 %/V al 2 % en C (2 % en peso)	Tolueno/MeOH (1:1)	AcOH (0,5)	60	4	>99,9	85,9
3	Pd en C al 10 % (2 % en peso)	THF	---	60	4	>99,9	98,8
4	Pd en C al 10 % (2 % en peso)	Tolueno/MeOH (1:1)	AcOH (0,5)	60	4	>99,9	95,2
5	Ra-Ni (14 % en peso)	THF	---	60	4	99,8	96,5
6	Co en quitina-700 (3 % mol de Co)	THF/H ₂ O (20:1)	NEt ₃ (0,5)	110	40	>99,9	99,3
7	Co en quitina-MgO-700 (3 % mol de Co)	THF/H ₂ O (20:1)	NEt ₃ (0,5)	110	40	99,9	97,9
8	Co ₃ O ₄ /NGR en Al ₂ O (3 % mol de Co)	THF/H ₂ O (20:1)	NEt ₃ (0,5)	110	40	>99,9	96,4
9	Ni-fen en SiO ₂ -1000 (3 % mol de Ni)	THF/H ₂ O (20:1)	NEt ₃ (0,5)	110	40	99,9	98,6
10	Ni-fen en TiO ₂ -1000 (3 % mol de Ni)	THF/H ₂ O (20:1)	NEt ₃ (0,5)	110	40	>99,9	98,7

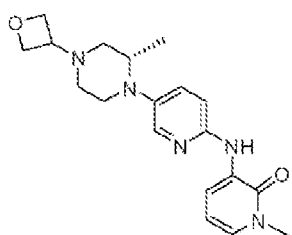
En la tabla anterior, los experimentos 1 y 3 usaron 50-56 g del compuesto 140, 10 V de disolvente, una autoclave de 1,5 l con inserto de vidrio y un tiempo de reacción de 16 horas. El catalizador para el experimento 1 fue Noblyst P8078, y el catalizador para el experimento 3 fue E101 NE/W. En los experimentos 2, 4 y 5 se usaron 5 g del compuesto 140, 10 V de disolvente, una autoclave de 185 ml y un tiempo de reacción de 16 horas. En los experimentos 6-10 se usaron 200 mg del compuesto 140, 10 V de disolvente, una autoclave de 35 ml con inserto de vidrio y agitador, y un tiempo de reacción de 16 horas.

30 Ejemplo 7



Se preparó el compuesto 190 a partir de los compuestos 170 y 182, utilizando diversos catalizadores a dos

concentraciones de catalizador de 0,001 equivalentes por equivalente del compuesto 170 (0,1 % mol) o 0,01 equivalentes por equivalente del compuesto 170 (1 % mol). En cada experimento, el disolvente fue THF y agua en una proporción de volumen de THF con respecto a agua de 4:1, la proporción del volumen de disolvente con respecto al compuesto 170 fue de 10:1 l/kg, la proporción de equivalentes del compuesto 182 con respecto al compuesto 170 fue de 1,1:1, la base fue K₃PO₄ (1,5 eq. en base al compuesto 170), la temperatura de reacción fue de 50 °C y el tiempo de reacción de fue 18 horas. Después de 18 horas, se añadieron 0,25 equivalentes de acetilcisteína como una solución de 60 mg/ml en H₂O a la mezcla de reacción; se agitó la mezcla durante 10 minutos y se retiró una muestra para análisis por HPLC. Se informa de los resultados a continuación en las tablas 2 y 3, donde: "Comp. 190" se refiere al compuesto 190; "Comp. 170" se refiere al compuesto 170; "cetona" se refiere a la impureza de cetona; "sec-alcohol" se refiere a la impureza de sec-alcohol; "dímero" se refiere a la impureza de dímero; "Comp. 182" se refiere al compuesto 182; "desBr" se refiere a la impureza de DesBr representada a continuación; y se informan de los resultados en % en área de HPLC.



DesBr

Los resultados de las tablas 2 y 3 son valores durante el procedimiento expresados en % en área de HPLC medido después de 18 horas de tiempo de reacción a 50 °C.

La tabla 2 informa de la actividad de los compuestos catiónicos y neutros de Pd(SPhos)(alilo) con una carga de catalizador de 1 % mol. Esta tabla demuestra que, en comparación con el catalizador [Pd(dppf)Cl₂] divulgado previamente, la cantidad de compuesto 190 producido fue mayor y la cantidad de dímero formado fue mucho menor (0,87 para Pd(dppf)Cl₂ frente a 0,02-0,08 para catalizadores de Pd(SPhos)(alilo)). La tabla 3 demuestra que, entre los catalizadores que tuvieron un mejor rendimiento al 1 % mol, [(SPhos)Pd(alil)]OTf tuvo el mejor rendimiento al 0,1 % mol (mayor cantidad de compuesto 190 y menor cantidad de dímero).

Tabla 2: resumen de resultados usando una carga de 1 % mol de diversos catalizadores catiónicos y neutros de Pd(SPhos)(alilo) y el catalizador Pd(dppf)Cl₂ usado previamente

Catalizador	[Pd(dppf)Cl ₂]	[(SPhos)Pd(alil)]OTf	[(SPhos)Pd(alil)]Cl	[(SPhos)Pd(crotil)]Cl	[(SPhos)Pd(alil)]PF ₆	[(SPhos)Pd(alil)]CF ₃ CO ₂
Comp. 190	91,95	96,81	96,62	90,73	95,36	95,71
Comp. 170	0,04	0	0,08	2,65	1	0,82
Cetona	0,03	0,04	0,1	0,29	0,31	0,09
sec-alcohol	0,04	0,06	0,09	0,45	0,43	0,26
Dímero	0,87	0,07	0,05	0,02	0,05	0,08
Comp. 182	0,03	0,33	0,03	0	0,02	0,02
DesBr	2,46	0,82	0,85	3,83	1,04	1,26

Tabla 3: resumen de resultados usando una carga de 0,1 % mol de diversos catalizadores catiónicos y neutros de Pd(SPhos)(alilo)

Catalizador	[(SPhos)Pd(alil)]-OTf	[(SPhos)Pd(alil)]-CH ₃ CO ₂	[(SPhos)Pd(alil)]-NO ₃	[(SPhos)Pd(alil)]Cl
Comp. 190	96,42	93,53	88,36	92,99
Cloruro	0,17	0,06	0,68	2,25
Cetona	0	0	0	0
sec-alcohol	0,04	0,01	0,03	0,02
Dímero	0,06	0,18	0,1	0,22
Borato	0,15	1,07	0,09	0,58
DesBr	1,59	2,59	1,57	2,34

Los datos demuestran que se logra un perfil de impurezas mejorado usando catalizadores de (SPhos)Pd(alil)-contraanión como se describe en la presente divulgación, en comparación con los catalizadores usados previamente.

Ejemplo 8

Se preparó el compuesto 190 a partir de los compuestos 170 y 182 de acuerdo con el esquema de reacción de la FIG. 5B. Se suspendieron el compuesto 170 (27,5 g, 80,0 mmol, 1,0 eq.) y el compuesto 182 (46,3 g, 88,0 mmol, 1,1 eq.) con agitación en acetato de etilo (222 ml, 200 g) a 70 °C, seguido de desgasificación exhaustiva durante 10 min. Se añadió el catalizador [(SPhos)Pd(alil)]OTf (113 mg) en una porción y se calentó la suspensión hasta 70 °C ± 3 °C en 25-35 minutos. A continuación, se añadió una solución de fosfato de potasio (25 g) en agua (60,0 g) a 70 °C ± 5 °C durante un periodo de 55-65 minutos. Se agitó la mezcla de productos de reacción a 70 °C hasta que un control durante el procedimiento indicó menos de un 1,0 % en área del compuesto 170. El tiempo de reacción fue 1-2 horas.

Se enfrió la mezcla de productos de reacción hasta 20 °C y, a continuación, se combinó con una solución de N-acetilcisteína (3,27 g) en agua (60,0 g) que se había desgasificado con Ar por burbujeo. El recipiente de N-acetilcisteína acuosa y la línea de transferencia se lavaron con acetato de etilo (22,4 g, 25,0 ml) y el lavado se añadió a la mezcla de productos de reacción. Se agitó la mezcla durante 15 minutos a 20 °C ± 3 °C. Después de la separación de fases, se retiró la fase acuosa inferior. Se combinó la fase orgánica restante con agitación con una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (100 g, 98 ml) a 20 °C ± 3 °C. Se detuvo la agitación para permitir la separación de fases (15 minutos). Se retiró la fase acuosa inferior y se combinó la fase orgánica restante con agua (100 g). Se agitó la mezcla durante 15 minutos a 20 °C ± 3 °C. Se detuvo la agitación para permitir la separación de fases (15 minutos). Se retiró la fase acuosa inferior y se calentó la fase orgánica restante hasta 40 °C ± 3 °C y, a continuación, se filtró sobre carbón vegetal activado R55SP. Se recogió el filtrado en un matraz Schott y se enjuagaron dos veces el recipiente que anteriormente contenía la fase orgánica y el filtro con acetato de etilo (22,4 g, 25 ml para cada enjuague) en el matraz que contenía el filtrado.

Se concentró el filtrado a vacío de aproximadamente 200-300 mbar a aproximadamente 85 °C hasta un volumen residual de aproximadamente 100 ml. A continuación, se añadió etanol (350 g, 450 ml) a de 50 °C a 70 °C para formar una suspensión. Se concentró la suspensión a reflujo (aproximadamente 85 °C) y presión atmosférica hasta un volumen residual de aproximadamente 400 ml. A reflujo, se obtuvo una solución que se mantuvo durante toda la etapa de concentración. Se recogió una muestra de control durante el procedimiento y se sometió a prueba para determinar si contenía acetato de etilo residual, y se continuó la concentración hasta que la fracción de EtOAc en la mezcla de EtOAc/EtOH no era superior a un 6,0 %. Si no se logra ese nivel, a continuación se puede añadir etanol adicional a la solución, seguido de concentración a aproximadamente 400 ml. Después de que se redujera el contenido de EtOAc a no más de un 6,0 %, se enfrió la solución hasta 75 °C ± 2 °C y se sembró con una suspensión del compuesto 190 (273 mg del compuesto 190 en 10,0 ml de etanol). Se agitó la suspensión formada durante 30 minutos a 75 °C ± 2 °C y, a continuación, se enfrió hasta 5 °C ± 3 °C a una tasa de 10 °C por hora (aproximadamente 7 horas). Se dejó en reposo la suspensión durante al menos 7 horas a 5 °C ± 3 °C. Se aisló el compuesto 190 por filtración sobre un filtro Nutsche con papel de filtro a un vacío de aproximadamente 500 mbar. Se lavó dos veces el compuesto 190 sólido recogido con etanol a de 4 °C a 6 °C hasta un volumen total de etanol de 74,9 g. Se secó el producto del compuesto 190 durante la noche a 50 °C a un vacío de 5 mbar para proporcionar 48,6 g del compuesto 190 (análisis de un 99,7 % en área y rendimiento de un 91,4 %).

Se repitió el procedimiento anterior para preparar el compuesto 190 por triplicado (experimentos 1 a 3), con la excepción de que el intercambio de disolventes de acetato de etilo a etanol en el experimento 3 se realizó como sigue: se concentró la fase orgánica hasta 80 ml y se añadió etanol (268 g, 340 ml). Se presentan los resultados en la tabla 4 a continuación, donde "CDP" se refiere a los resultados de la prueba de control durante el procedimiento; "Agua de CDP" se refiere al contenido de agua como se mide en la prueba de fracción de EtOAc de CDP.

Tabla 4: resumen de la caracterización experimental durante el procedimiento (CDP) y después de su finalización, para tres experimentos triplicados de preparación del compuesto 190 usando [(SPhos)Pd(alil)]OTf y acetato de etilo.

	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3
Tamaño de lote	80,0 mmol	80,0 mmol	80,0 mmol
Tiempo de prueba de CDP	2 horas	2 horas	2 horas
Compuesto 190 de CDP	96,3 % en área	95,3 % en área	95,6 % en área
Compuesto 170 de CDP	No detectado	No detectado	No detectado
Impureza desBr de CDP	1,2 % en área	0,91 % en área	2,11 % en área
Impureza de dímero de CDP	0,26 % en área	0,12 % en área	0,28 % en área
Compuesto 182 de CDP	0,77 % en área	0,97 % en área	0,39 % en área
Impureza de sec-alcohol de CDP	0,04 % en área	0,10 % en área	0,06 % en área
Fracción de EtOAc de CDP	3,6 %	4,9 %	7,2 %
Agua de CDP	0,4 %	0,16 %	0,4 %
Tiempo de cristalización	15 h	13,5 h	11 h

Resultados del compuesto 190			
Peso del compuesto 190	48,9 g	48,6 g	48,9 g
Análisis del compuesto 190	98,9 % p/p	99,7 % p/p	99,1 % p/p
Pureza del compuesto 190	99,4 % en área	99,7 % en área	99,4 % en área
Rendimiento del compuesto 190	91,3 %	91,4 %	91,4 %
Compuesto 170	No detectado	No detectado	No detectado
Impureza de desBr	No detectado	No detectado	<0,05 % en área
Impureza de dímero	0,12 % en área	No detectado	0,15 % en área
Compuesto 182	No detectado	No detectado	No detectado
Impureza de sec-alcohol	No detectado	No detectado	No detectado
Impureza de hemiacetal de EtOH	0,23 % en área	0,10 % en área	0,30 % en área
Impureza de cetona	No detectado	No detectado	No detectado
Acetato de etilo	No detectado	No detectado	123 ppm
Etanol	<100 ppm	380 ppm	251 ppm
Agua	1,27 % p/p	0,43 % p/p	0,45 % p/p

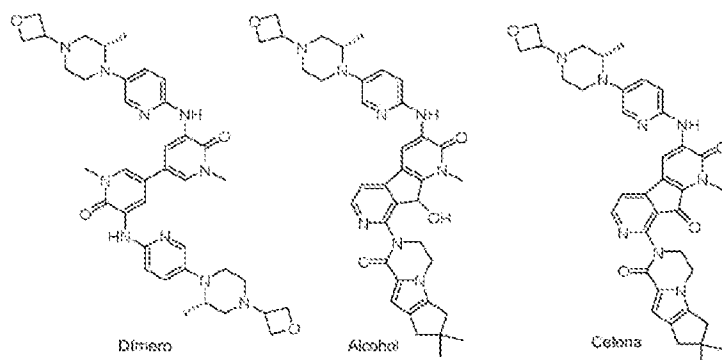
Ejemplo 9

5 Se comparó la reacción de la presente divulgación para preparar el compuesto 190 a partir de los compuestos 182 y 170 con una reacción usada previamente para preparar el compuesto 190 a partir de los compuestos 182 y 170. Las condiciones de reacción se resumen en la tabla 5. Al usar el antiguo sistema catalítico de Pd(dppf)Cl₂, se observó una impureza de cetona en un amplio intervalo y hasta un 0,29 % en área (véase la tabla 5). Por el contrario, al usar el nuevo sistema catalítico, la cantidad de impureza de cetona observada se mantiene dentro de un intervalo estrecho, con un límite superior mucho menor (hasta 0,06 % en área).

10 Tabla 5: resumen de las condiciones de los procedimientos usados previamente y descritos en el presente documento. Se evaluaron el rendimiento, la pureza y el contenido de subproductos en el compuesto aislado después del procesamiento. Los valores de "Presente divulgación" son un promedio de 3 lotes, 800 kg de producto en total.

Parámetro	Procedimiento previo	Presente divulgación
Catalizador	Pd(dppf)Cl ₂	[(SPhos)Pd(allyl)]OTf
Disolvente	THF/agua	Acetato de etilo/agua
Contenido de catalizador basado en el compuesto 170 (% mol)	1,0	0,2
Temp. reacción (°C)	50	70
Modo de reacción	Lote completo	Semilote (K ₃ PO ₄ ac. añadido a 70 °C durante 1-3 horas)
Tiempo de reacción (h)	15	1-2
Intercambio de disolventes 1 (después de la reacción)	THF → tolueno para extracción	Ninguno
Intercambio de disolventes 2	Tolueno → etanol	Acetato de etilo → etanol
Rendimiento (%)	75,0	84,7
Pureza (% en área)	99,1-99,5	99,8
Dímero (% p/p)	0,29-0,40	No detectado
Impureza de alcohol (% en área)	No detectado	No detectado
Impureza de cetona (% en área)	<0,05-0,29	0,03-0,06

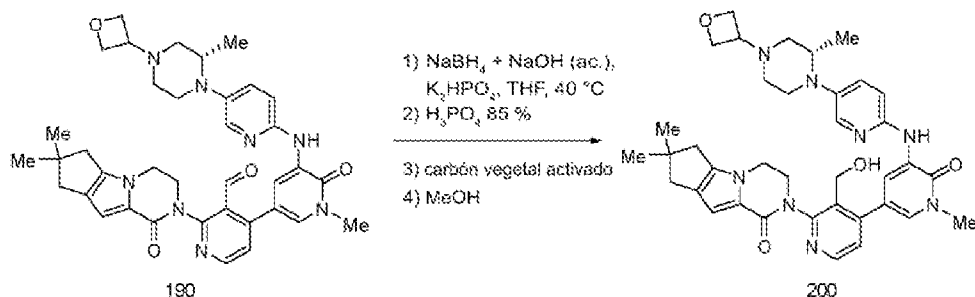
Las impurezas de dímero, alcohol y cetona se representan a continuación.



La impureza de alcohol que se puede formar durante esta reacción se puede oxidar a la impureza de cetona correspondiente antes de su detección.

5 Ejemplo 10

Se preparó el compuesto 200 a partir del compuesto 190 como se proporciona en el siguiente esquema:

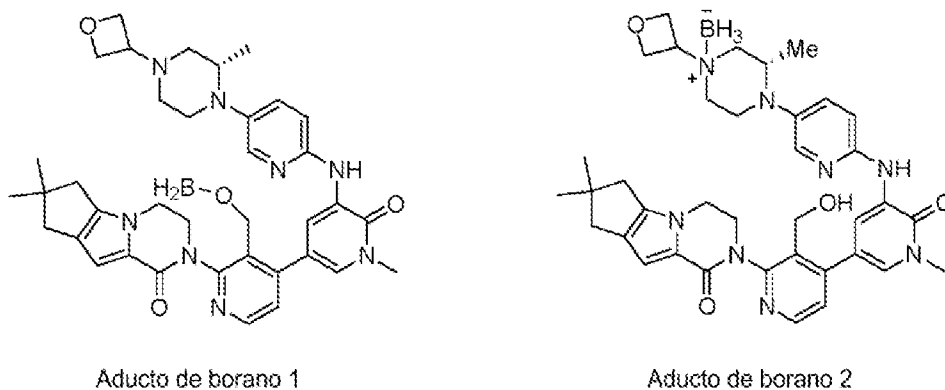


10

Se cargó el compuesto 190 (50 g, 75,4 mmol, 1 eq.) en un reactor. Se añadió THF (267 g), seguido de K_2HPO_4 (6,16 g, 35,4 mmol, 0,469 eq.) y agua (42,5 g). Se calentó la mezcla hasta $40\text{--}45\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante aproximadamente 20 minutos. A continuación, se añadió una mezcla acuosa de hidróxido de sodio y borohidruro de sodio (NaBH_4 al 12 p/p, NaOH al 40 p/p, 11,9 g de solución acuosa total añadida) durante 10-20 minutos mientras se mantenía una temperatura de $40\text{--}45\text{ }^\circ\text{C}$. Se realizó un seguimiento del contenido del reactor hasta que la concentración del compuesto 190 restante fue inferior o igual a un 0,20 % en área (aproximadamente una hora). A continuación, se añadió ácido fosfórico acuoso al 85 % (10,5 g) a la mezcla de productos de reacción que comprendía el producto de compuesto 200, se calentó el reactor hasta $60\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó el contenido hasta que el contenido de aductos de borano cayó a un valor igual o inferior a un 0,05 % en área (aproximadamente 2 horas).

15

20



25

Se agitó el contenido durante otras tres horas, a continuación, se enfrió hasta $40\text{--}45\text{ }^\circ\text{C}$ y se separó una fase orgánica, se retiró y se filtró sobre carbón vegetal activado. A continuación, se realizó un cambio de disolvente del filtrado concentrando bajo presión atmosférica a $65\text{ }^\circ\text{C}$ hasta un volumen mínimo de 2,6 l/kg de material de partida de compuesto 190, y se añadió metanol hasta un volumen final de 6,6 l/kg de material de partida de compuesto 190. Se sembró la mezcla para comenzar la cristalización del compuesto 200 y el cambio de disolvente continuó a volumen constante hasta que la concentración de THF cayó a un valor igual o inferior a un 5,0 % p/p. Se dejó en reposo la suspensión resultante durante al menos 30 minutos, se enfrió hasta $5\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 h y se mantuvo durante al menos 3 h a $5\text{ }^\circ\text{C}$ antes de filtrar los cristales del compuesto 200 usando un filtro Nutsche y lavar dos veces con metanol. Se secaron los cristales bajo presión reducida hasta alcanzar un peso constante (rendimiento de un 90 %, análisis: 99,1 % p/p, pureza: 99,7 % en área).

30

35

Ejemplo 11

Se recrystalizó el compuesto 200 obtenido en la síntesis descrita en el ejemplo 10 en tolueno/etanol en un procedimiento de cristalización por enfriamiento.

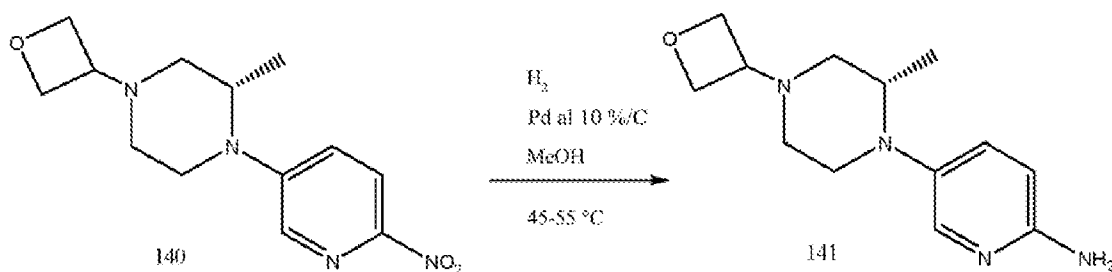
40

Se suspendió el compuesto 200 en bruto en una mezcla de tolueno:etanol en proporción 60:40 p/p en un primer

reactor a temperatura ambiente y, a continuación, se calentó hasta entre 70-75 °C. Se transfirió la suspensión por medio de una unidad de filtrado fino a un segundo reactor, seguido de un enjuague del primer reactor con tolueno/etanol 60/40 p/p. La concentración del compuesto 200 en el segundo reactor fue de aproximadamente un 20 % p/p. Se añadió etanol, manteniendo una temperatura de 70-75 °C, hasta alcanzar una proporción 20:80 p/p de tolueno:etanol. Se enfrió esta solución hasta 50 °C, se sembró con una suspensión al 10 % p/p del compuesto 200 en etanol (hasta aproximadamente un 2 % p/p). Se dejó en reposo la suspensión sembrada durante cuatro horas, se enfrió hasta -10 °C, se dejó en reposo durante 10 min, se calentó hasta 45 °C en 15 min y se dejó en reposo durante 30 minutos. Se repitió este ciclo térmico tres veces (calentar hasta 45 °C, dejar en reposo, enfriar hasta -10 °C, dejar en reposo) y, después del cuarto ciclo térmico, se enfrió la suspensión hasta entre de -15 °C a -10 °C. Después de dejar en reposo durante al menos seis horas más, se filtró la suspensión, se lavó la torta de filtración con etanol (-10 °C) y se secó la torta de filtración lavada a 50 °C a presión reducida durante la noche.

Ejemplo comparativo 1

Este ejemplo comparativo presenta un procedimiento usado previamente para sintetizar el compuesto 141. Se preparó el compuesto 141 a partir del compuesto 140 como sigue:



Se cargó metanol (675 ml) en un matraz de reacción. Se cargó el compuesto 140 (135 g, 98,9 % en A, 537,7 mmol, 1 eq.) en el matraz de reacción con agitación, seguido de catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (27 g, 20 % p/p, 59 % húmedo). Se evacuó el matraz de reacción y se llenó con N₂ tres veces y, a continuación, se evacuó y se llenó con H₂ tres veces. Se calentó la mezcla hasta de 45 a 55 °C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla hasta de 20 a 25 °C y, a continuación, se filtró. Se concentró el filtrado a vacío a una temperatura inferior a 60 °C hasta casi sequedad para formar un residuo. Se combinó el residuo con dioxano (675 ml) y se concentró la mezcla resultante a vacío a una temperatura inferior a 60 °C hasta casi sequedad para formar un residuo. Se diluyó el residuo con dioxano (1200 ml) para formar una solución del compuesto 141 en dioxano (1295,5 g). El rendimiento del compuesto 141 fue de un 90,3 %, el análisis fue de un 8,3 % y el residuo de metanol fue de un 0,13 % como se mide por CG.

Se evaluaron diversos disolventes para la preparación del compuesto 141 a partir del compuesto 140 de acuerdo con el procedimiento anterior. Se resumen los resultados en el ejemplo comparativo 1, tabla 6 a continuación, donde "Exp." se refiere al experimento; "C 140" se refiere al compuesto 140; "C 141" se refiere al compuesto 141; "Pd/C" se refiere al catalizador de paladio sobre carbono y el catalizador de Pd al 10 %/C estaba un 59 % húmedo; y "Bruto" se refiere al análisis en % en área de pureza por HPLC del compuesto referenciado en la mezcla de productos de reacción y antes del procesamiento (filtración).

Ejemplo comparativo 1, tabla 6

Exp.	C 140	Condiciones			Bruto	
		Pd al 10 %/C	Disolvente	Tiempo reacc.	C 140	C 141
1	3,6 mmol	2 % p/p	Etanol	16 h	56,8 % en A	31,9 % en A
2	3,6 mmol	2 % p/p	Dioxano	16 h	73,2 % en A	21,1 % en A
3	3,6 mmol	5 % p/p	Dioxano	16 h	25,5 % en A	72 % en A
4	54 mmol	2 % p/p	Metanol	10 h	0,13 % en A	90,1 % en A

Se evaluó la carga de catalizador de paladio sobre carbono para la preparación del compuesto 141 a partir del compuesto 140 de acuerdo con el procedimiento anterior. Se resumen los resultados en el ejemplo comparativo 1, tabla 7 a continuación, donde "Exp." se refiere al experimento; "C 140" se refiere al compuesto 140 donde la pureza del compuesto 140 era de un 98,4 % en A; "C 141" se refiere al compuesto 141; "Bruto" se refiere al análisis en % en área por HPLC del compuesto referenciado en la mezcla de productos de reacción y antes del procesamiento (filtración).

Ejemplo comparativo 1, tabla 7

Exp.	C 140	Carga de Pc/C	Bruto		
			C 141	Impureza 1	Impureza 2
1	15 g	2 % p/p	90,1 % en A	2 % en A	4,1 % en A
2	5 g	5 % p/p	95,8 % en A	0,6 % en A	2 % en A
3	166 g	10 % p/p	97,5 % en A	0,43 % en A	0,77 % en A
4	5 g	20 % p/p	98,2 % en A	0,18 % en A	0,27 % en A

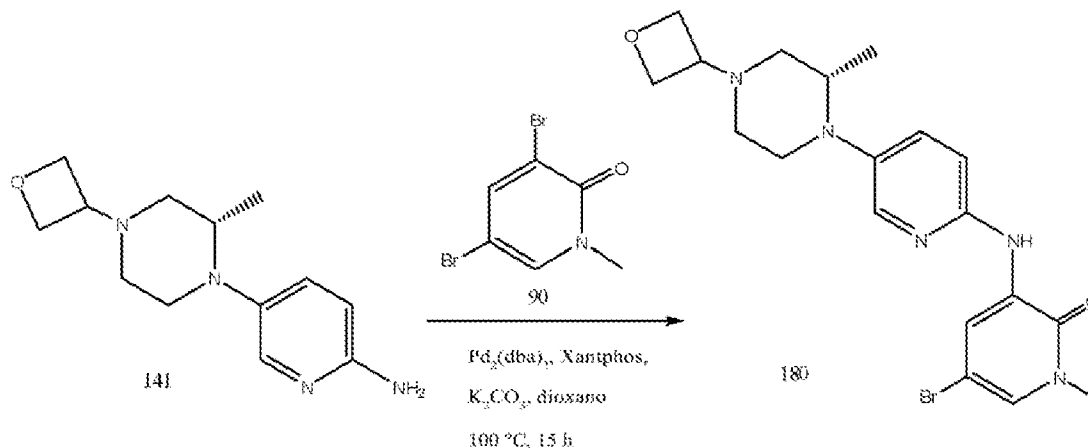
Se evaluó la recuperación y reutilización del catalizador de paladio sobre carbono para la preparación del compuesto 141 a partir del compuesto 140 de acuerdo con el procedimiento anterior, donde la cantidad de partida de compuesto 140 en cada uno de los experimentos 1 a 4 a continuación fue de 35,9 mmol. Se resumen los resultados en el ejemplo comparativo 1, tabla 8 a continuación, donde "Exp." se refiere al experimento; "C 140" se refiere al compuesto 140 en el que la pureza del compuesto 140 era de un 98,4 % en A; "Pd/C" se refiere al catalizador de paladio sobre carbono; "Bruto" se refiere al análisis del compuesto 140 en % en área por HPLC del compuesto referenciado en la mezcla de productos de reacción y antes del procesamiento (filtración); y "Tr" se refiere al tiempo de reacción en minutos.

Ejemplo comparativo 1, tabla 8

Exp.	Pd al 10 %/C	CDP				
		Tr: 4,93	Tr: 5,21	Tr: 5,32	Tr: 6,89	Tr: 7,39
1	2,0 g, 20 % p/p	98,3 % en A	0,69 % en A	0,13 % en A	0,48 % en A	0,1 % en A
2	Reciclar de Exp. 1 + 0,2 g de catalizador nuevo	98,2 % en A	0,35 % en A	0,12 % en A	0,71 % en A	0,03 % en A
3	Reciclar de Exp. 2 + 0,2 g de catalizador nuevo	98 % en A	0,47 % en A	0,14 % en A	0,78 % en A	0,08 % en A
4	Reciclar de Exp. 2 + 0,2 g de catalizador nuevo	97,9 % en A	0,52 % en A	0,14 % en A	0,91 % en A	0,06 % en A

15 Ejemplo comparativo 2

Este ejemplo comparativo presenta un procedimiento usado previamente de preparación del compuesto 180. Se hizo reaccionar el compuesto 141 preparado en el ejemplo comparativo 1 con el compuesto 90 para formar el compuesto 180 de acuerdo con el siguiente esquema:



Se cargó una solución del compuesto 141 en dioxano (1295,5 g, 8,3 % en análisis, 433 mmol, 1 eq.) en un matraz de reacción. Se cargó el compuesto 90 (119,5 g, 96,7 % en análisis, 433 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (121 g, 99 % en análisis, 17,3 mmol, 2 eq.) en el matraz de reacción con agitación. Se evacuó el matraz de reacción y se volvió a llenar con N₂ tres veces. Se cargó catalizador de Pd₂(dba)₃ (9,05 g, 99 % en análisis, 8,66 mmol, 0,02 eq.) y ligando Xantphos (10,2 g, 98 % en análisis, 17,3 mmol, 0,04 eq.) en el matraz de reacción con agitación. Se evacuó el matraz de reacción y se volvió a llenar con N₂ tres veces y se calentó la mezcla hasta de 105 a 115 °C y se agitó la mezcla bajo N₂ durante 24 horas. Se enfrió la mezcla hasta de 65 a 75 °C y se filtró. Se enjuagaron los sólidos recogidos con dioxano caliente. Se combinaron el filtrado y el lavado con dioxano y se concentraron a vacío hasta casi sequedad a de 55 a 65 °C para formar un residuo.

Se combinó metanol (550 ml) con el residuo, se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas, se filtró la mezcla para recoger el compuesto 180 en bruto como un sólido y se lavó el compuesto 180 en bruto recogido con metanol frío. Se secó el compuesto 180 en bruto a vacío a de 55 a 65 °C durante 1 hora. Se pesó el producto en bruto y se analizó por HPLC para proporcionar 151 g de compuesto 180 que tenía una pureza de un 97,6 % en área. Se combinó el producto en bruto con dioxano (211 g) y se calentó la mezcla hasta reflujo y se agitó a reflujo durante 15 minutos. Se añadió *i*-propanol (500 ml) gota a gota a la mezcla mientras se mantenía el reflujo. Se enfrió la mezcla hasta de 15 a 25 °C y se agitó durante 1 hora a esa temperatura. Se filtró la mezcla y se enjuagaron los sólidos del compuesto 180 recogidos con *i*-propanol y se secaron a vacío a de 60 a 70 °C durante 5 horas. Se recogió el compuesto 180 (188 g), que tenía una pureza de un 99,1 % en área por HPLC, un análisis de un 97,6 % y un rendimiento de análisis de un 74,1 %.

Se evaluó el K₃PO₄ para la preparación del compuesto 180 a partir de los compuestos 141 y 90 de acuerdo con el procedimiento anterior. Se presentan los resultados en el ejemplo comparativo 2, tabla 10 a continuación, donde "Exp." se refiere al experimento; "C 141" se refiere al compuesto 141; "C 180" se refiere al compuesto 180; "C 90" se refiere al compuesto 90; "catalizador" se refiere al catalizador de Pd₂(dba)₃; y "Bruto" se refiere al análisis en % en área del compuesto referenciado en la mezcla de productos de reacción después de un tiempo de reacción de 14,3 minutos y antes del procesamiento.

Ejemplo comparativo 2, tabla 10

Exp.	C 141	C 90	Base	CDP		
				C 141	C 90	C 180
1	8 mmol	8 mmol	K ₂ CO ₃ , 2 eq.	0,78 % en A	3,3 % en A	74,9 % en A
2	8 mmol	8 mmol	K ₃ PO ₄ , 2 eq.	0,74 % en A	3 % en A	74,6 % en A

Se evaluaron los disolventes dioxano y tolueno como disolventes para las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio para la preparación del compuesto 180 a partir de los compuestos 141 y 90 de acuerdo con el procedimiento anterior, donde el tiempo de reacción fue de 15 horas. Se presentan los resultados en el ejemplo comparativo 2, tabla 11 a continuación, donde la cantidad de los compuestos 90 y 141 fue de 24,2 mmol para cada experimento y donde los equivalentes de catalizador y ligando se basan en los equivalentes de los compuestos 141 y 90. En la tabla, "Exp" se refiere al número de experimento.

Ejemplo comparativo 2, tabla 11

Exp.	Disolvente	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos	Compuesto 180		
				Cantidad	Pureza	Rendimiento
1	Dioxano	0,02 eq.	0,04 eq.	7,4 g	98,9 % en A	70,5 %
2	Tolueno	0,02 eq.	0,04 eq.	4,7 g	94,8 % en A	44,8 %

Se evaluó el efecto del metanol sobre las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio para la preparación del compuesto 180 a partir de los compuestos 141 y 90 de acuerdo con el procedimiento anterior. Se presentan los resultados en el ejemplo comparativo 2, tabla 12 a continuación, donde la cantidad de los compuestos 90 y 141 fue de 34,6 mmol para los experimentos 1 a 3 y fue de 2 mmol para el experimento 4. En la tabla, "Exp" se refiere al número de experimento; y "Tr" se refiere al tiempo de reacción.

Ejemplo comparativo 2, tabla 12

Exp.	Residuo de MeOH	CDP		
		Compuesto 141	Compuesto 180	Compuesto 90
		Tr = 4,95 min	Tr = 9,58 min	Tr = 9,37 min
1	0,1 % p/p	1,13 % en A	76 % en A	4,48 % en A
2	0,5 % p/p	2,22 % en A	72,6 % en A	10,8 % en A
3	1 % p/p	2,38 % en A	75,7 % en A	3,22 % en A
4	5 % p/p	10 % en A	74,2 % en A	10,2 % en A

Se cristalizó el compuesto 180 (5 g, 94,3 % en A) a partir de diversos sistemas de disolventes en varios experimentos. Se resumen los resultados en el ejemplo comparativo 2, tabla 13 a continuación.

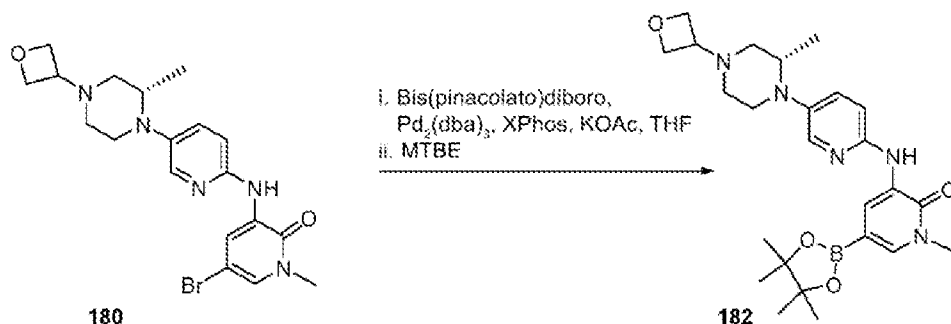
Ejemplo comparativo 2, tabla 13

Exp.	Disolvente (ml)	Disolvente (ml)	Compuesto 180 cristalizado		
			Peso	Análisis	Rendimiento
1	DCM (10 ml)	MeOH (50 ml)	4,3 g	96,4 % en A	87,9 %
2	DCM (6,25 ml)	MeOH (37,5 ml)	4,38 g	95,8 % en A	89 %
3	Dioxano (9 ml)	EtOH (22 ml)	4,27 g	94,9 % en A	85,9 %

4	Dioxano (7 ml)	i-PrOH (21 ml)	4,61 g	94,9 % en A	92,8 %
---	----------------	----------------	--------	-------------	--------

Ejemplo comparativo 3

- 5 Este ejemplo comparativo presenta un procedimiento usado previamente de preparación del compuesto 182. Se sometió a boronación el compuesto 180 preparado como en el ejemplo comparativo 2 para formar el compuesto 182 de acuerdo con el siguiente esquema:



- 10 Se cargó el compuesto 180 (1,2 kg, 2,763 mol, 1 eq.), bis(pinacolato)diboro (1,052 kg, 4,145 mol, 1,5 eq.) y KOAc (0,542 kg, 5,526 mol, 2 eq.) en un reactor inerte. Se cargó THF en exceso (15 l) en un recipiente de almacenamiento y se pasó una corriente de N₂ bajo la superficie durante al menos 1 hora para formar THF desgasificado. Se cargó el THF desgasificado (9,78 kg, 11 l) en el reactor con agitación. Se combinaron Pd₂(dba)₃ (6,52 g, 6,91 mmol, 0,0025 eq.), XPhos (8,15 g, 16,58 mmol, 0,006 eq.) y el THF desgasificado (0,445 kg, 0,5 l) con agitación para formar una mezcla en un recipiente de preparación de catalizador. A
- 15 continuación, se añadió la mezcla de catalizador al reactor con agitación. Se pasó una corriente de N₂ bajo la superficie del contenido del reactor durante un mínimo de 1 hora. Se calentó el contenido del reactor hasta de 60 a 70 °C y se mantuvo durante un mínimo de 12 horas. Se muestreó el contenido del reactor y se evaluó el contenido de compuesto 170 por HPLC, y la reacción continuó hasta que el contenido de compuesto 170 fue de un 0,9 % en área por HPLC. Se enfrió el contenido del reactor hasta de 20 a 30 °C para formar una mezcla de reacción en bruto que comprendía el compuesto 182. Se cargó agua (3,6 kg, 3 l/kg) en el reactor y se agitó el contenido del reactor durante un mínimo de 10 minutos. Se retiró la capa acuosa del reactor. La capa orgánica que queda en el reactor se puede lavar opcionalmente con salmuera. Se calentó el contenido del reactor hasta de 55 a 65 °C y se destiló a vacío hasta 4 l (3,3 l/kg). Se cargó THF (7,11 kg, 8 l, 6,7 l/kg) en el reactor y se calentó el contenido del reactor hasta de 55 a 65 °C y se destiló a vacío hasta 4 l (3,3 l/kg). Se repitió la etapa de THF/destilación. La etapa de THF/destilación se puede repetir además, según sea necesario, para reducir el contenido de agua en el contenido del reactor a no más de un 3 %. Se filtró el contenido del reactor a través de Celite (0,2 kg), seguido de un enjuague con THF (1,1 kg, 1,2 l, 1 l/kg) para producir un filtrado que comprendía el compuesto 182. Se calentó el filtrado hasta de 55 a 65 °C y se destiló a vacío a una temperatura de al menos 40 °C hasta un volumen reducido de 2 a 3 l. Se cargó MTBE (8,9 kg, 10 l/kg) al volumen reducido y se destiló la mezcla resultante a vacío a una temperatura de al menos 40 °C hasta un volumen reducido de 2 a 3 l. Se cargó MTBE (8,9 kg, 10 l/kg) al volumen reducido y se dejó en reposo la mezcla resultante que comprendía el compuesto 182 a de 50 a 60 °C durante 2 horas, seguido de enfriamiento hasta de 0 a 10 °C y dejando en reposo durante un mínimo de 2 horas. Se filtró la mezcla y se recogió el compuesto 182 como una torta de filtración. Se lavó la torta de filtración dos veces con MTBE (1,86 kg, 2 l/kg). Se secaron los sólidos del compuesto 182 aislado bajo presión reducida a 50 °C con corriente de N₂ durante un mínimo de 15 horas para proporcionar el compuesto 182 (1,334 kg, 90,3 % p/p, 6,2 % en peso de THF, 2 % en peso de MTBE, 1,2 % de residuo de calcinación (RdC), rendimiento de un 90,6 %).
- 35
- 40 Las principales impurezas fueron una impureza de desBr y una impureza de dímero como sigue:

ES 3 012 969 T3

alcanzar un peso constante. Se obtuvo un rendimiento aislado de 49,7 g del compuesto 190 como un polvo amarillo brillante (rendimiento: 86 %; análisis: 99,8 % p/p, pureza: 99,2 % en área), evaluado usando el procedimiento analítico por HPLC Procedimiento 1 como se describe anteriormente.

5 Se repitió este procedimiento tres veces, obteniendo los siguientes resultados:

	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3
Rendimiento de comp. 190	51,5 g (89,1 %)	47,9 g (82,9 %)	50,0 g (86,5 %)
Análisis de comp. 190 (p/p%)	99,5	99,6	99,7
Pureza de comp. 190 (% en área)	99,0	99,2	99,1
Impureza de dímero (% p/p)	0,46	0,33	0,54

Ejemplo comparativo 5

10 Se repitieron los procedimientos para preparar el compuesto 190 como se describe en el ejemplo comparativo 4 ("procedimiento previo") y el ejemplo 8 ("procedimiento presente") a escala de laboratorio y, a continuación, se evaluaron además múltiples veces a escala piloto y escala de producción. Se evaluó la cantidad de impurezas de dímero, alcohol y cetona presentes en el compuesto 190 aislado (después del procesamiento, incluyendo la
15 recristalización) y se resume a continuación en la tabla 14. El tamaño de lote a escala de laboratorio fue de aproximadamente 30 g del compuesto 170; a escala piloto fue de aproximadamente 1,2-2,4 kg del compuesto 170; y a escala de producción fue de aproximadamente 175 kg del compuesto 170. También se realizó un seguimiento de la cantidad de dímero presente durante el procedimiento (CDP) para diferentes tamaños de lotes preparados, en general, siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, y se resume en la tabla 15, como % en área por medio de HPLC.

20 Tabla 14: resumen de impurezas detectadas en el compuesto 190 aislado producido de acuerdo con procedimientos divulgados previamente, en comparación con los procedimientos de la presente divulgación, en diferentes tamaños de lotes.

	Escala de laboratorio		Escala piloto		Escala de producción	
	Previo	Presente	Previo	Presente	Previo	Presente
Dímero	0,33-0,54 % p/p	<0,05- 0,15 % en área	0,38-0,51 % p/p	n.d.	0,29-0,40 % p/p	n.d.
Alcohol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Cetona	n.d.	n.d.	n.d. – 0,08 % en área	0,12-0,31 % en área	<0,05 – 0,29 % en área	0,03-0,06 % en área

25 Tabla 15: cantidad de dímero observado durante el procedimiento (CDP) en diferentes tamaños de lotes preparados de acuerdo con el presente procedimiento (muestra tomada cuando la cantidad restante del compuesto 170 era <1 %).

	Tamaño de lote	Dímero de CDP (% en área)
Escala de laboratorio	27,5 g	0,12-0,28 %
Escala piloto	2,0 kg	<0,05-0,15 %
Escala de producción	172 kg	≤0,05 %

30 Ejemplo comparativo 6

35 Se preparó el compuesto 190 siguiendo, en general, el procedimiento del ejemplo comparativo 4 ("procedimiento previo") y el ejemplo 8 ("procedimiento presente"), a escala de producción. A continuación, se usó el compuesto 190 de cada procedimiento para preparar el compuesto 200 y se aisló el compuesto 200 como se describe, en general, en los ejemplos 10 y 11.

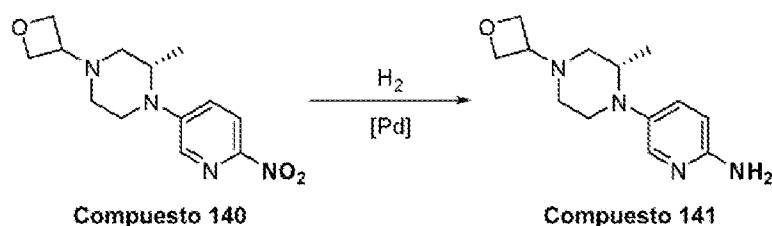
40 En la tabla 16 a continuación se resumen los perfiles de impurezas observados en los lotes de escala de producción del compuesto 200 antes de las etapas de aislamiento finales, y después de las etapas de aislamiento finales (como se describe en el ejemplo 11), preparado usando el compuesto 190 de los procedimientos previos en comparación con los presentes. La preparación del compuesto 190 de acuerdo con los procedimientos presentes da como resultado menores impurezas en el compuesto 200 posterior, tanto antes como después del aislamiento final, en comparación con el uso de los procedimientos descritos previamente para preparar el compuesto 190.

45 Tabla 16: resumen de los perfiles de impurezas en el compuesto 200 antes y después de la recristalización final en tolueno y etanol, cuando se usan diferentes procedimientos para preparar el compuesto 190 (procedimiento

previo frente a procedimiento presente).

	Procedimiento previo		Procedimiento presente	
	Antes del aislamiento final	Después del aislamiento final	Antes del aislamiento final	Después del aislamiento final
Dímero	de 0,13 a 0,18 % en área	de 0,13 a 0,22 % en área	No detectado	No detectado
Alcohol	<0,05 % en área	<0,05 % en área	No detectado	No detectado
Cetona	No detectado hasta un 0,06 % en área	<0,05 % en área	No detectado	No no detectado

Ejemplo de referencia 12: procedimientos de procesamiento continuo de hidrogenación del compuesto 140



Se realizó la hidrogenación del compuesto 140 para producir el compuesto 141 en un reactor de laboratorio Miprowa de Ehrfeld (0224-2-2004-F, Hastelloy C-276), como parte del sistema de microrreacción modular (MMRS) de Ehrfeld. Este reactor contiene canales de reacción con una sección transversal rectangular (1,5 mm × 12 mm × 300 mm). Usando una brida designada para reducir el número de canales usados, se conectaron en serie cuatro (configuración de 4 CSM u 8 CSM) o bien ocho (configuración de 16 CSM). En la FIG. 16 se proporciona un esquema de la configuración. Los mezcladores estáticos catalíticos (CSM) se fabricaron a partir de polvo de acero inoxidable 316L por fusión selectiva por láser, de acuerdo con un diseño de CSIRO (Avril, A. *et al.*, Continuous Flow Hydrogenations Using Novel Catalytic Static Mixers inside a Tubular Reactor. *React. Chem. Eng.* **2017**, 2, 180-188; Hornung, C. H. *et al.*, Use of Catalytic Static Mixers for Continuous Flow Gas-Liquid and Transfer Hydrogenations in Organic Synthesis. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 1311-1319; Hornung, C. H. *et al.*, Additive Layer Manufacturing of Catalytic Static Mixers for Continuous Flow Reactors. *Johnson Matthey Technol. Rev.* **2018**, 62, 350-360; Lebl, R. *et al.*, Scalable Continuous Flow Hydrogenations Using Pd/Al₂O₃-Coated Rectangular Cross-Section 3D-Printed Static Mixers. *Catal. Today* **2020**).

Los CSM de Pd se produjeron por medio de electrochapado. Para producir CSM de Pd/Al₂O₃, se recubrieron mezcladores estáticos impresos en 3D con Pd/Al₂O₃ por medio de una técnica de recubrimiento en suspensión de CSIRO y Precision Plating Australia. Se llenó el reactor con CSM como se detalla a continuación. El volumen del reactor se calcula como 2,7 ml por CSM, cuando se considera todo el volumen del canal, o se estima como 1,7 ml por CSM, cuando se tiene en cuenta solo el volumen vacío (volumen del canal menos volumen ocupado por el propio CSM).

Configuración de 4 CSM: se limitó el número de canales a cuatro, usando la brida. Se llenaron los dos primeros canales con deflectores de flujo estándar en conformación de espiga (tres capas, ángulo de 45°, ancho de puntal 1,0 mm, espaciado 2,0 mm, longitud 300 mm) hechos de Hastelloy C-276 (6114-1-3244). Se llenaron los dos últimos canales con cuatro mezcladores estáticos catalíticos (CSM) de 150 mm de longitud cada uno (2 por canal).

Configuración de 8 CSM: se limitó el número de canales a cuatro, usando la brida. Se llenaron los cuatro últimos canales con ocho mezcladores estáticos catalíticos (CSM) de 150 mm de longitud cada uno (2 por canal).

Configuración de 16 CSM: se amplió el número de canales a ocho abriendo la brida. Se llenaron los cuatro últimos canales con dieciséis mezcladores estáticos catalíticos (CSM) de 150 mm de longitud cada uno (2 por canal).

Se usaron tanto análisis por UHPLC en línea externa como fuera de línea para realizar un seguimiento del progreso de la reacción y los productos.

UHPLC fuera de línea: realizada en un Shimadzu Nexera X2, equipado con una columna Waters XSelect CSH C18 XP (150 × 3 mm, tamaño de partícula de 2,5 μm) y las siguientes condiciones:

Fase móvil A: formiato de amonio acuoso (10 mM) ajustado a pH 9,0 con hidróxido de amonio.

ES 3 012 969 T3

Fase móvil B: acetonitrilo

Caudal total: 1 ml/min, con el siguiente programa de gradiente:

5

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	95	5
5	95	5
23	70	30
25	70	30
35	5	95

Se realizó el análisis a una longitud de onda de 238 nm. El límite de informe (l.i.) se estableció en un 0,025 % en área.

10 Análisis por UHPLC en línea externa: se realizó usando un sistema Shimadzu Nexera X2, equipado con una columna de bifenilo Kinetex (tamaño 100 × 2,1 mm, tamaño de partícula de 1,7 µm) y las siguientes condiciones:

15 Procedimiento isocrático con una concentración fija de de disolvente B al 40 % y un caudal total de 0,4 ml/min. Se analizaron las muestras a una longitud de onda de 238 nm, usando una proporción de absorbancia relativa compuesto 141:compuesto 140 de 2,27.

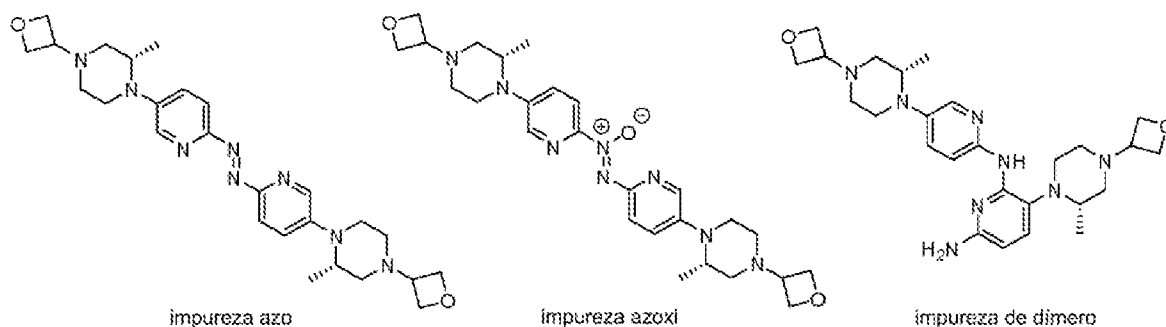
Disolvente A: tampón H₃PO₄/KH₂PO₄ acuoso (10 mM), con aditivo sulfonato sódico de *n*-octilo 0,33 mM.

20 Disolvente B: MeOH al 67 %, agua al 33 %, tampón H₃PO₄/KH₂PO₄ (10 mM), con aditivo sulfonato sódico de *n*-octilo 0,33 mM.

25 Procedimiento representativo de flujo continuo: se preparó la solución de entrada del compuesto 140 en un matraz aforado, con la cantidad requerida de agua (si se indica), a continuación, se llenó hasta la marca con THF. Se desgasificó esta solución con nitrógeno mientras se agitaba o con homogeneización con ultrasonidos. Se siguió el siguiente procedimiento de inicio:

1. Limpiar el reactor con metanol al caudal de reacción deseado.
2. Ajustar el regulador de contrapresión a la presión de reacción deseada.
3. Comenzar a limpiar el reactor con THF al caudal de reacción deseado.
4. Ajustar el termostato a la temperatura de reacción deseada y dejar que se alcance.
5. Dejar que el sistema se equilibre durante al menos 30 min.
6. Ajustar el caudal de H₂ y permitir que la presión aumente hasta el nivel requerido.
7. Tras alcanzar el H₂ la presión de reacción, pausar el flujo de H₂.
8. Apagar brevemente la bomba de líquido para permitir que la entrada cambie a la solución de sustrato (usando una válvula).
9. Arrancar la bomba y el flujo de H₂, así como inyecciones de UHPLC y medición por FT-IR.

45 Las referencias a impurezas azo, azoxi y de dímero con respecto a la hidrogenación del compuesto 140 se refieren a las siguientes estructuras:



Evaluación inicial de los parámetros de procesamiento continuo

5 Los parámetros iniciales fueron: compuesto 140 0,2 M en THF sin agua añadida, presión de 20 bar, temperatura de camisa de 80 °C, usando 4 mezcladores estáticos catalíticos (CSM). Los CSM con Pd electrochapado mostraron solo un grado mínimo de reacción (conversión de ~6 %), mientras que los CSM recubiertos con suspensión de Pd/Al₂O₃ fueron sustancialmente más eficaces en las mismas condiciones (logrando el compuesto 141 con un 98,632 % en área). Sin quedar vinculado a ninguna teoría, esto se puede atribuir al área de superficie eficaz significativamente mayor de la variante de Pd/Al₂O₃.

10 El incremento del caudal de 1 a 2 ml/min dio como resultado una conversión incompleta del compuesto 140, y la conversión pareció disminuir durante los 30 min en los que se aplicaron estas condiciones. Este efecto fue cada vez más evidente a mayores caudales (3, 4 y 5 ml/min), que parecieron mostrar una disminución en la conversión a un gradiente constante. Se volvió al caudal de 1 ml/min, donde ya no se observó una conversión completa del sustrato (conversión de ~95 %). Se resumen los resultados en la tabla 17 a continuación.

Tabla 17: resultados de UHPLC fuera de línea del primer cribado de caudal.

Caudal de líquido [ml/min]	Comp. 141 [% en área]	Comp. 140 [% en área]	Impurezas azo+azoxi combinadas [% en área]	Impureza de dímero [% en área]
1,0	98,355	0,060	0,130	0,023
2,0	94,865	2,233	0,252	0,03
3,0	81,183	14,141	0,449	0,028
4,0	64,712	30,178	0,469	0,022
5,0	50,764	44,394	0,509	0,019
1,0*	88,085	8,505	0,235	0,033

20 Este tipo de disminución del rendimiento se ha observado antes de usar CSM y se puede atribuir a la inhibición del catalizador a lo largo del tiempo por las especies de reacción (Lebl, R. *et al.*, Scalable Continuous Flow Hydrogenations Using Pd/Al₂O₃-Coated Rectangular Cross-Section 3D-Printed Static Mixers. *Catal. Today* **2020**). Un enfoque para abordar este problema es la inclusión de un disolvente prótico y una mayor temperatura de reacción.

25 En un segundo conjunto de experimentos, se incrementó la temperatura de la camisa de 60 a 140 °C en etapas de 20 °C; esto pareció tener una influencia positiva significativa en la reacción, tanto en la conversión como en la disminución de su erosión a lo largo del tiempo. El gradiente de pérdida de conversión fue sustancialmente menos pronunciado a 80 °C en comparación con 60 °C y no se observó en absoluto a 120 °C. Para determinar si se había producido alguna modificación a lo largo de la duración, el conjunto final de condiciones fue una réplica de las condiciones iniciales. Se observó una diferencia sustancial entre los dos casos (un 78 % de conversión antes frente a un 56 % de conversión después), lo que implica que también se estaba produciendo cierta pérdida de rendimiento incluso a mayor temperatura y que tendría un efecto en el procesamiento a largo plazo.

35 También se examinó el enfoque de añadir un disolvente prótico, añadiendo primero metanol como codisolvente. El perfil de reactividad y de impurezas se vieron afectados drásticamente por la inclusión de metanol, mostrando en la tabla 17 a continuación.

40 Tabla 17: resultados de UHPLC fuera de línea de reacciones que usan metanol como codisolvente

Caudal de MeOH [ml/min]	Proporción de MeOH [v/v]	Comp. 141 [% en área]	Comp. 140 [% en área]	Impurezas azo+azoxi combinadas [% en área]	Impureza de dímero [% en área]
-------------------------	--------------------------	-----------------------	-----------------------	--	--------------------------------

ES 3 012 969 T3

0,0	0,00	94,744	1,865	2,107	0,034
0,5	0,20	71,976	23,378	1,472	0,042
1,0	0,33	78,454	16,134	2,362	0,056
2,0	0,50	79,644	13,46	5,229	0,036

5 Se genera agua (2 equiv.) como subproducto de la reacción de hidrogenación, por tanto, se pensó que su presencia podría no ser perjudicial para el rendimiento de la reacción. Sin embargo, los CSM usan Al_2O_3 como material de soporte del catalizador, dando lugar a preocupaciones sobre la estabilidad del CSM y la degradación del catalizador en condiciones acuosas.

10 Para someter a prueba la degradación del catalizador, se expuso un único CSM a una cantidad creciente de agua de 4 a 512 equiv. en un experimento de control (512 equiv. corresponden a una proporción volumétrica THF:agua de ~2:1,9). Sorprendentemente, no se observó pérdida de actividad ni degradación visible. El análisis por espectrometría de masas de plasma inductivamente acoplado (EM-PIA) del efluente del reactor no mostró niveles elevados de paladio, lo que indica que los CSM eran estables, incluso en presencia de dichos altos niveles de agua. En vista de la sorprendente estabilidad en presencia de agua, se continuó con el desarrollo de las condiciones de reacción sin preocuparse por el efecto del agua sobre la estabilidad del CSM.

15 Usando una segunda bomba de HPLC, se introdujeron de 1 a 4 equiv. de agua con la corriente de reacción. La presencia de agua pareció mejorar significativamente la velocidad de reacción y también evitó la desactivación del catalizador a lo largo del tiempo. El valor máximo examinado, 4 equiv., proporcionó casi el doble del nivel de conversión, frente a las condiciones en ausencia de agua (un 38 % frente a un 73 %).

20 También se examinó la concentración de la reacción, usando una solución 0,5 M del compuesto 140 diluida con THF usando una segunda bomba. Se observó una tendencia descendente a lo largo del tiempo a la concentración máxima (0,5 M) debido a la desactivación del catalizador en concentraciones mayores. Condiciones de reacción: presión = 20 bar, temperatura de la camisa = 80 °C, H_2 = 4,5 equiv., caudal total de líquido = 2,0 ml/min. Se resumen los resultados en la tabla 18 a continuación. Para el resto de los experimentos se usó compuesto 140 0,4 M.

Tabla 18: resultados de UHPLC fuera de línea del cribado de concentración del compuesto 140

Conc. de comp. 140 [M]	Caudal de líquido [ml/min]	Caudal de THF [ml/min]	Caudal de H_2 [mlN/min]	Comp. 141 [% en área]	Comp. 140 [% en área]	Impurezas azo+azoxi combinadas [% en área]	Impureza de dímero [% en área]
0,5	2,0	0,0	100	64,841	29,659	0,304	0,021
0,4	1,6	0,4	80	61,409	33,405	0,247	0,019
0,3	1,2	0,8	60	62,305	32,562	0,217	0,019
0,2	0,8	1,2	40	65,98	29,277	0,208	0,015
0,1	0,4	1,6	20	74,64	20,899	0,204	0,035

30 Usando esta configuración de reactor, se cribaron rápidamente una serie de parámetros de reacción en múltiples tandas experimentales. Se variaron todos de la temperatura, el contenido de agua y la presión. A partir de estos experimentos (25 en total, incluyendo 2 repeticiones), se determinó que la temperatura era, con diferencia, el parámetro más significativo, seguido de la carga de H_2O . Por el contrario, la presión de reacción tuvo un efecto relativamente mínimo. A partir de estos datos, se trazó un gráfico de contorno que representa las predicciones de conversión en diferentes condiciones. Se observó una tendencia clara, en la que una mayor temperatura y una mayor carga de H_2O mejoraron la conversión.

40 Por separado, se determinó experimentalmente que el caudal de H_2 no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento de la reacción, siempre que se suministrara suficiente H_2 . El tiempo de residencia no se ve afectado por el exceso de gas, que se puede deber a un régimen de flujo estratificado dentro del reactor.

Evaluación adicional con 8 CSM

45 Se realizaron experimentos adicionales con 8 CSM para evaluar el rendimiento potencial que se podría alcanzar en este sistema de reacción. La clave para esta evaluación fue la cantidad de impurezas (azo+azoxi totales y de dímero) observadas con un incremento de caudal. Experimentos previos con 4 CSM determinaron que un mayor caudal dio como resultado niveles incrementados de estas impurezas (debido a un tiempo de residencia más corto), pero también que añadir agua a la solución de entrada podría disminuirlas. Se examinaron un grupo de condiciones en las que se variaron el caudal y el contenido de agua (tabla 19). La temperatura de la camisa, la presión y los equiv. de H_2 se ajustaron a 120 °C, 20 bar y 3,3 equiv. (10 % de exceso), respectivamente.

Tabla 19: análisis por UHPLC fuera de línea del procedimiento de 8 CSM, variando el caudal y la inclusión de

agua

Entrada	Caudal [ml/min]	H ₂ O [equiv.]	Comp. 141 [% en área]	Comp. 140 [% en área]	Azo+azoxi combinadas [% en área]	Dímero [% en área]
1	4,0	2,0	98,682	< l.i.	0,083	0,053
2	4,0	4,0	99,022	< l.i.	0,089	0,046
3	4,0	8,0	98,836	< l.i.	0,074	0,031
4	6,0	2,0	98,558	0,046	0,127	0,066
5	6,0	4,0	98,558	0,028	0,110	0,047
6	6,0	8,0	98,871	< l.i.	0,084	0,032
7	8,0	2,0	97,817	0,212	0,123	0,063
8	8,0	4,0	98,648	0,078	0,118	0,047
9	8,0	8,0	99,104	< l.i.	0,091	0,033

l.i. = límite de informe, 0,025 % en área

5

Todos los resultados (excepto la entrada 7) mostraron niveles del producto deseado >98,5 % en área y <0,1 % en área del material de partida de compuesto 141, y se observó una tendencia clara en la cantidad de impurezas medidas. A bajo caudal (entrada 1-3), todos los resultados mostraron niveles de impurezas <0,1 % en área; mientras que, al caudal incrementado de 6 ml/min (entrada 4-6) y 8 ml/min (entrada 7-9), los niveles de impurezas fueron <0,1 % en área solo cuando se incluyeron 8 equiv. de H₂O en la solución de alimentación. Estos experimentos mostraron que puede ser posible un caudal de 8 ml/min (que corresponde a un rendimiento de 192 mmol/h) con un perfil de pureza aceptable.

10

A continuación, se investigó la estabilidad a largo plazo del sistema del reactor llevando a cabo una reacción de flujo continuo durante dos días hábiles: durante 10 h, a continuación, durante 6 h, con lavado con disolvente entre los dos periodos; el reactor se almacenó en MeOH durante la noche en condiciones ambientales entre las dos tandas. Se evaluó el comportamiento del reactor, el perfil de impurezas a lo largo del tiempo y la detección de cualquier potencial lixiviación o desactivación del catalizador. Las condiciones experimentales seleccionadas para esta demostración fueron: presión = 20 bar, temperatura de la camisa = 120 °C, H₂ = 3,3 equiv., caudal de líquido 8 ml/min, 6 equiv. de H₂O, concentración del compuesto 140 0,4 M. Durante el transcurso de este experimento, se recogieron 16 fracciones (1 por hora) para un análisis fuera de línea detallado. El análisis fuera de línea de la salida de reactor fraccionada mostró que la cantidad del compuesto 141 fue de un 99,2 % en área en la primera fracción medida y no mostró ninguna disminución a lo largo del tiempo; de hecho, se observó un incremento gradual (FIG. 14A). El material de partida de compuesto 140 y las impurezas azo+azoxi (combinadas) y de dímero fueron bajas en la primera fracción y disminuyeron a lo largo del tiempo (FIG. 14B). Ninguna de las fracciones recogidas proporcionó >0,1 % en área de impurezas azo+azoxi combinadas o de la impureza de dímero. Durante este periodo, se procesaron 850 g (3,07 mol) de material de partida, sin pérdida de actividad del catalizador a lo largo del tiempo. Basado en una carga total de Pd de 96 mg (0,9 mmol, 12 mg por CSM), esto representa una carga de catalizador eficaz de solo un 0,011 % en peso, que se espera que disminuya con un procesamiento a más largo plazo. Cuando se considera la estabilidad a largo plazo de dicho procedimiento, la lixiviación del catalizador es una preocupación. En consecuencia, se llevaron a cabo mediciones de EM-PIA en seis de las fracciones recogidas y se compararon con mediciones de la mezcla de reacción de entrada y los blancos de disolvente. No se observó ningún nivel detectable de Al en ninguna muestra, lo que implica que no existió degradación del soporte de alúmina a lo largo del tiempo, de conformidad con trabajos previos que usaron este tipo de CSM (Lebl, R. *et al.*, Scalable Continuous Flow Hydrogenations Using Pd/Al₂O₃-Coated Rectangular Cross-Section 3D-Printed Static Mixers. *Catal. Today* 2020).

15

20

25

30

35

Procesamiento de rendimiento máximo evaluado (16 CSM)

El incremento del rendimiento posible de 4 a 8 CSM fue mayor que un aumento a escala lineal esperado (de 48 mmol/h a 192 mmol/h; un incremento de cuatro veces). Sin quedar vinculado a ninguna teoría, esto se puede deber a un mezclado mejorado, que se logra a mayores caudales, pero también se puede ver influenciado por un ligero incremento de la temperatura debido a la exotermia de la reacción. Para evaluar la productividad máxima alcanzable en la configuración de reactor usada, se llevó a cabo un experimento adicional usando una capacidad total de 16 CSM. Se realizaron ligeras modificaciones, incluyendo un intercambiador de calor antes del reactor y el uso de cuatro sensores de temperatura internos adicionales en el interior del propio reactor (entre canales fluidicos).

45

Un experimento de cribado inicial examinó el rendimiento de la reacción a 16 ml/min (de acuerdo con la escalabilidad lineal de la configuración de 8 CSM), así como a 20, 24, 27 y 30 ml/min. Sorprendentemente, se observó un excelente perfil de impurezas, incluso a 30 ml/min, con niveles observados de impurezas azo+azoxi (combinadas) en un 0,082 % en área y un nivel excepcionalmente bajo de impureza de dímero (0,039 % en área). Estas condiciones se ejecutaron durante 1 h para garantizar la estabilidad y procesar una mayor cantidad de material. El rendimiento logrado representa una mejora extraordinaria en comparación con el valor esperado

50

(FIG. 15). Esto corresponde a un incremento del rendimiento espacio-temporal a medida que aumenta la escala, posiblemente debido a un mezclado mejorado con mayores caudales. El rendimiento espacio-temporal máximo logrado aquí es de 26,2 mol/h, debido a los pequeños canales de reactor usados (volumen de vacío de 27,2 ml).

5

Ejemplo comparativo 7: preparación del compuesto 141 por medio de dos procedimientos por lotes en comparación con el procedimiento de procesamiento de flujo continuo

Se compararon el procedimiento de procesamiento de flujo continuo descrito en el ejemplo de referencia 12 y un procedimiento por lotes, ambos usando un sistema de disolventes THF/agua (aproximadamente un 5 % en volumen de agua) con un procedimiento por lotes publicado previamente que usa un sistema de disolventes tolueno/metanol (Zhang, H. *et al.*, Development of an Efficient Manufacturing Process for Reversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor GDC-0853. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, 22, 978–990).

15 *Procedimiento por lotes en PhMe/MeOH*: en un recipiente de autoclave de vidrio, se disolvió el compuesto 140 (4,8 g, 17,2 mmol) en una mezcla de PhMe y MeOH (1:1 v/v, 27 ml). A continuación, se añadió Pd al 5 %/C (húmedo, 56,8 % de H₂O, 222 mg), así como ácido acético (492 µl) y agua (60 µl). Se cerró y selló el reactor, se purgó 3 veces con H₂ (a 1 bar), a continuación, se presurizó a 20 bar. A continuación, se calentó el reactor hasta 50 °C con agitación lenta. A continuación, se controló la temperatura alterando la velocidad de agitación para mantener una temperatura por debajo de 55 °C. Se agitó la reacción durante 3 h, con un incremento de la temperatura hasta 60 °C durante las 1,5 h finales. A continuación, se enfrió la reacción hasta 35 °C, a continuación, se despresurizó y se muestreó para análisis por UHPLC, usando el procedimiento de UHPLC descrito en el ejemplo 7 anterior.

25 *Procedimiento por lotes en THF/H₂O*: se llenó un recipiente de autoclave de vidrio con Pd al 5 %/C (húmedo, 56,8 % de H₂O, 154 mg) y 30 ml de una solución 0,4 M del compuesto 140 (12 mmol en total) en THF, con agua 2,4 M añadida. Se cerró y selló el reactor, se purgó 3 veces con H₂ (a 1 bar), a continuación, se presurizó a 20 bar. A continuación, se calentó el reactor hasta 50 °C con agitación lenta. Al comienzo de la reacción, se observó una reacción exotérmica, alcanzando la temperatura de reacción 61 °C. A continuación, se controló la temperatura disminuyendo la velocidad de agitación para mantener una temperatura por debajo de 60 °C. Se agitó la reacción durante 3 h, con un incremento de la temperatura hasta 60 °C durante las 1,5 h finales. A continuación, se enfrió la reacción hasta 35 °C, a continuación, se despresurizó y se muestreó para análisis por UHPLC, usando el procedimiento de UHPLC descrito en el ejemplo 7 anterior.

35 *Procedimiento de flujo continuo*: se usaron los resultados de la tanda de 8 CSM, 16 h (10 h + 6 h) como se describe en el ejemplo de referencia 12 anterior. La temperatura de la camisa, la presión y los equivalentes de H₂ se ajustaron a 120 °C, 20 bar y 3,3 equiv. (10 % de exceso), respectivamente; se usó compuesto 140 0,4 M; con un caudal de 8 ml/min, 6 equiv. de H₂O.

40 Tabla 20: resultados de UHPLC fuera de línea de comparaciones de lotes, en comparación con el procedimiento de flujo de CSM.

Procedimiento	Comp. 141 [% en área]	Material de partida comp. 140 [% en área]	Impurezas azo y azoxi combinadas [% en área]	Impureza de dímero [% en área]
Lote (PhMe/MeOH)	96,572	< l.i.	0,182	1,196
Lote (THF/H ₂ O)	99,397	< l.i.	< l.i.	< l.i.
Funcionamiento prolongado a 16 h de flujo (THF/H ₂ O)	99,441	< l.i.	0,068	0,027

l.i. = límite de informe, 0,025 % en área

45

Ejemplo de referencia 13: procedimientos de procesamiento continuo adicionales

Se llevaron a cabo experimentos de procesamiento continuo adicionales para investigar el impacto del uso de catalizadores metálicos en soportes esféricos en la preparación de la aminopiridina 141. En la FIG. 23 se proporciona una representación esquemática de la configuración experimental usada (solo como referencia). Se alojó un catalizador de lecho fijo en un reactor tubular, que se alimentó continuamente con gas hidrógeno (alimentación controlada por un controlador de flujo másico) y una solución de la nitropiridina 140 (alimentación controlada por una bomba de HPLC). Después de pasar a través del catalizador de lecho fijo, se muestreó la solución resultante de la reacción de hidrogenación (que contiene el producto de aminopiridina 141) por medio de una unidad de muestreo manual, se pasó a través de un recipiente de control de presión y un regulador de contrapresión y, a continuación, se recogió tras la separación gas/líquido.

55

Las condiciones de reacción iniciales investigadas fueron el uso de un catalizador de Pd/Al₂O₃ al 3 % (esferas de Al₂O₃, proporcionadas por Johnson Matthey, código 110002). Usando un reactor pequeño (diámetro interno

0,6 cm, longitud 15 cm), se investigó primero la temperatura del reactor alimentando el reactor con una solución de la nitropiridina 140 en THF (concentración 0,36 M) con un flujo de 1 ml/min. Se mantuvo la alimentación de H₂ a 30 ml/min y la presión del sistema a 20 bar. La conversión de la nitropiridina 140 en la aminopiridina 141 mejoró cuando se incrementó la temperatura de 60 °C a valores mayores. Al mismo tiempo, se redujo la cantidad de impurezas no deseadas conocidas (azo, azoxi y dímero) por debajo de un 0,20 % en área cada una, como se determina por HPLC. La suma de impurezas no identificadas también disminuyó, como se resume en la tabla 21, con una mayor temperatura, alcanzando un punto óptimo a T_{manto} = 100 °C (entrada 3). Un incremento adicional de la temperatura a T_{manto} = 120 °C no aportó ninguna ventaja, ya que produjo mayores cantidades de impurezas desconocidas (entrada 4).

Tabla 21. Resultados de HPLC de la nitro-reducción del compuesto **140** obtenida con un catalizador de Pd/Al₂O₃ al 3 % a diferentes temperaturas de reactor.

Entrada	T _{manto} [°C]	Compuesto 141 [% en área]	Material de partida comp. 140 [% en área]	Impurezas azo y azoxi combinadas [% en área]	Impureza de dímero [% en área]
1	60	94,18	2,64	1,77	0,13
2	80	98,50	0,10	0,11	0,16
3	100	98,90	< l.i.	0,09	0,13
4	120	98,53	< l.i.	0,13	0,13

Después de ajustar la temperatura de reactor hasta 100 °C, se investigó brevemente la presión del sistema, pero en el intervalo de 10 a 30 bar no se observó ninguna diferencia importante, por lo tanto, se decidió mantener este valor en 20 bar para otras investigaciones. Respecto a la alimentación de H₂, se observó que era necesario un pequeño exceso de H₂ con respecto a lo que se necesita para la estequiometría de la reacción (es decir, 3 eq. con respecto a la nitropiridina **140**), pero los grandes excesos no aportaron ninguna ventaja. A diferencia de lo observado en el caso de los mezcladores estáticos catalíticos (véase el ejemplo de referencia 12), el uso de agua como aditivo no ofreció ninguna ventaja particular (tabla 2) y se decidió continuar la experimentación en ausencia de este aditivo.

Tabla 22. Resultados obtenidos en presencia y ausencia de agua como aditivo en las condiciones informadas en la tabla 21, entrada 2 (T_{manto} = 80 °C).

Agua como aditivo	Compuesto 141 [% en área]	Material de partida comp. 140 [% en área]	Impurezas azo y azoxi combinadas [% en área]	Impureza de dímero [% en área]
4 eq.	98,43	0,05	0,17	0,12
ninguna	98,50	0,10	0,11	0,16

Después de establecer las condiciones de reacción para la reducción de la nitropiridina **140** (véase la tabla 21, entrada 3), se sometieron a prueba diferentes tipos de catalizadores (soporte metálico = esferas de alúmina y gránulos de carbono). Las partículas de Pd y Pt soportadas en alúmina con un contenido de metal de un 3 % tuvieron un rendimiento muy similar en términos de pureza del producto, alcanzando un 98,90 y un 98,70 % en área del compuesto **141**, respectivamente. A continuación, se sometieron a prueba gránulos de carbón activado con una carga de metal de un 5 % en las mismas condiciones, proporcionando un producto con una pureza de >99,0 % en área. Estos catalizadores a base de carbono demostraron además que el platino superó al paladio. El mejor resultado de pureza del producto de un 99,61 % en área en conversión completa se obtuvo con el catalizador de Pt al 5 %/C NOBLYST® P8109 suministrado por Evonik (**FIG. 20**). Las cargas de catalizador proporcionadas en este ejemplo de referencia 13 son en % en peso seco.

Los dos catalizadores de Pt al 5 %/C (uno de Johnson Matthey, tipo 110001 y uno de Evonik, tipo Noblyst® P8109) se identificaron como los más prometedores y, a continuación, se evaluaron estos catalizadores a lo largo del tiempo en la producción del compuesto **141**. La **FIG. 21** resume los resultados observados, que mostraron una actividad superior de NOBLYST® P8109 durante un largo periodo de tiempo, mientras que JM 110001 pareció mostrar un rendimiento reducido después de aproximadamente 2 h en las condiciones de reacción elegidas para la reacción en investigación.

Finalmente, incorporando las evaluaciones anteriores, la reducción de la nitropiridina **140** se aumentó a escala incrementando el volumen de reactor y el rendimiento del procedimiento de hidrogenación como se describe a continuación.

Alimentación de líquido: se preparó una solución 0,36 M de la nitropiridina **140** en THF desgasificado como alimentación de líquido para el sistema de hidrogenación continua.

Lecho de catalizador: se llenó un reactor tubular (diámetro interno 1,2 cm, longitud 15 cm) con el catalizador de

Pt al 5 %/C Evonik NOBLYST® P8109 (4,9 g).

Antes de iniciar la reacción, se limpió el reactor con THF a 5 ml/min durante 20 min. Durante este tiempo, se calentó el reactor a la temperatura deseada ($T_{\text{manto}} = 100\text{ °C}$) y se alimentó el reactor con hidrógeno a una tasa de 150 ml/min usando un controlador de flujo másico y se ajustó la presión del sistema a 20 bar. Una vez que el sistema se preacondicionó, se cambió la alimentación de líquido de THF a la solución de la nitropiridina **140** preparada anteriormente. Se mantuvo la tasa de alimentación de líquido a 10 ml/min, se incrementó la tasa de alimentación de H_2 a 300 ml/min y se mantuvieron las condiciones de reacción a $T_{\text{manto}} = 100\text{ °C}$ y 20 bar, mientras se muestreaba la mezcla de reacción de salida a intervalos regulares (cada 20 min) y se recogían muestras a lo largo del tiempo. La hidrogenación se continuó durante un total de 6 h. Después de este tiempo, se cambió nuevamente la alimentación de líquido a THF para lavar el sistema que, a continuación, se enfrió y se volvió inerte nuevamente cambiando la alimentación de gas a argón. Al día siguiente, se repitió todo el procedimiento para iniciar la reacción y se reinició la hidrogenación de la nitropiridina **140** en las mismas condiciones descritas anteriormente y se mantuvo durante 1 h. El objetivo era demostrar que el lecho de catalizador se podía volver a usar nuevamente con resultados comparables. En total, se realizó la hidrogenación continua con el mismo lecho de catalizador durante un total de 7 h, reduciendo la nitropiridina **140** a una tasa de 60 g/h.

Se realizó un seguimiento del resultado de la reacción y la estabilidad del procedimiento a lo largo del tiempo por análisis por HPLC de la solución de reacción muestreada a lo largo del tiempo, observando la pureza del producto deseado y la formación de impurezas no deseadas. La **FIG. 22** resume la pureza por HPLC de la aminopiridina **141** muestreada de la solución que sale del catalizador de lecho fijo a lo largo del tiempo.

Se recogieron por separado dos porciones de la solución resultante del procedimiento de hidrogenación para evaluar la pureza global y el rendimiento del material, recogidas en dos fases diferentes del procedimiento global. La porción **A** consistió en 50 g de solución recogida durante los primeros 195 min del procedimiento de flujo. La porción **B** consistió en 100 g de solución recogida entre 195 y 380 min de tiempo de reacción. Se aisló el producto presente en cada porción evaporando el disolvente a vacío hasta alcanzar un peso constante para dar la aminopiridina **141** con un rendimiento de un 85,6 y 89,6 %, respectivamente. La pureza de los dos materiales aislados se informa en la tabla 23.

Tabla 23. Pureza de los materiales aislados de la hidrogenación de flujo de **140** usando un lecho de catalizador fijo

Porción	Compuesto 141 [% en área]	Material de partida comp. 140 [% en área]	Impurezas azo y azoxi combinadas [% en área]	Impureza de dímero [% en área]
A	99,38	< l.i.	< l.i.	0,13
B	99,39	0,04	0,03	0,07

El análisis por XRF del material aislado de las porciones **A** y **B** no detectó ningún indicio (l.i. = 1 ppm) de Pt u otros metales, lo que muestra que no se ha producido lixiviación del metal en el producto durante el procedimiento.

40 **Ejemplo 14: preparación de diversos solvatos cristalinos del compuesto 200**

Hemisolvato de etanol: se suspendieron 100,9 mg del compuesto 200 amorfo en 1,2 ml de etanol y se dejó en reposo a 0 °C durante 5 días. Se aisló la suspensión blanca a 0 °C por filtración centrífuga. Se secó la torta de filtración húmeda tras el almacenamiento al aire libre a temperatura ambiente. Se secó además la muestra a 50 °C a vacío durante 3 días, a continuación, se caracterizó por XRPD. El espectro de XRPD se proporciona en la **FIG. 17**, y la lista de picos se proporciona en la tabla X.

Solvato de tolueno: se expusieron 203,2 mg del compuesto 200 amorfo a vapores de tolueno a temperatura ambiente durante 7 días. Se secó suavemente el polvo húmedo resultante bajo vapor de tolueno a 100 mbar/temperatura ambiente durante 2 días, a continuación, se caracterizó por XRPD. El espectro de XRPD se proporciona en la **FIG. 18**, y la lista de picos se proporciona en la tabla X.

Solvato de etanol: se disolvieron 98,1 mg de compuesto amorfo en 10 ml de etanol a 80 °C . Se enfrió la solución y se sometió a filtrado fino para obtener una solución libre de partículas. Se recalentó la solución transparente hasta 80 °C y, a continuación, se enfrió rápidamente bajo agitación. Se agitó la suspensión resultante durante 2 días a -10 °C . Se aislaron los cristales por filtración y se caracterizaron por XRPD. El espectro de XRPD se proporciona en la **FIG. 19**, y la lista de picos se proporciona en la tabla X.

Caracterización por XRPD: se registraron los patrones de difracción de rayos X en condiciones ambientales en geometría de transmisión con un difractor Stoe Stadi P (radiación $\text{Cu K}_{\alpha 1}$ [1,5406 Å], monocromador primario de Ge, detector de tira de silicio Mythen 1K, intervalo angular de 3° a $42^\circ 2\theta$, ancho de etapa de $0,02^\circ$

ES 3 012 969 T3

2 θ y 20 segundos de tiempo de medición por etapa). Se prepararon las muestras y se analizaron sin procesamiento adicional (por ejemplo, molienda o tamizado) de la sustancia. La medición y evaluación de los datos de difracción de rayos X se realiza usando el programa informático WinXPOW (STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Alemania). El error de posición para cada pico individual es $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

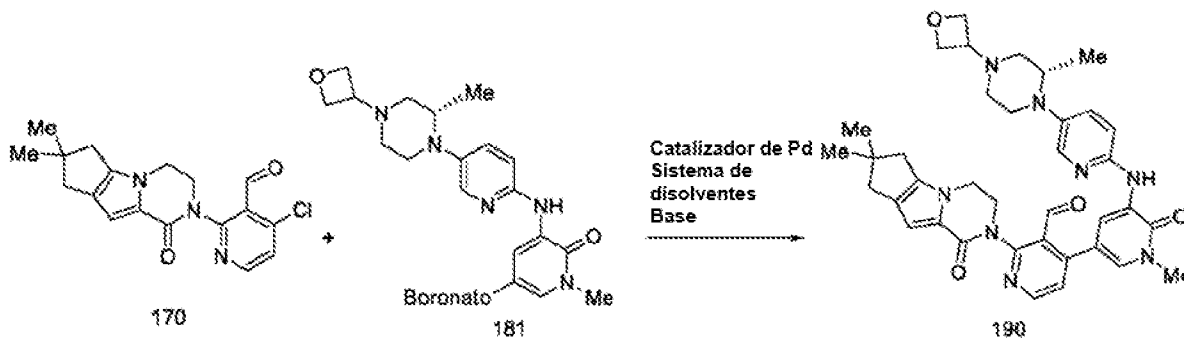
5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación del compuesto 190, o sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

5 (a) formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 170, el compuesto 181, un catalizador de paladio y un sistema de disolventes que comprende una base, y en el que la proporción de equivalentes del catalizador de paladio con respecto al compuesto 170 es de 0,001:1 a menos de 0,005:1; y

10 (b) hacer reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 190 de acuerdo con el siguiente esquema:

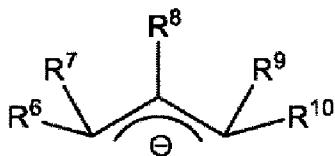


15 en el que el catalizador de paladio comprende una especie de paladio(II) que contiene un ligando de fosfina SPhos y al menos un enlace paladio-carbono, y

en el que el catalizador de Pd es una especie de paladio catiónica que comprende un contraión inorgánico u orgánico X, en el que X se selecciona de un halógeno, un carboxilato, un sulfonato y un anión inorgánico,

20 en el que:

(i) el fragmento que da lugar al enlace paladio-carbono es un alilo de fórmula

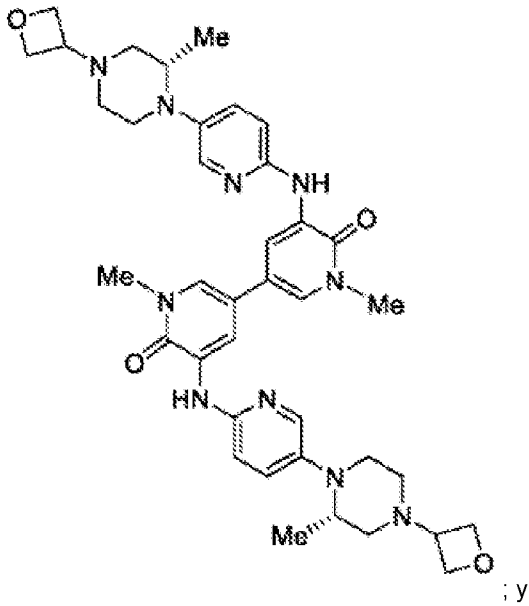


25 en la que cada uno de R⁶ a R¹⁰ es H;

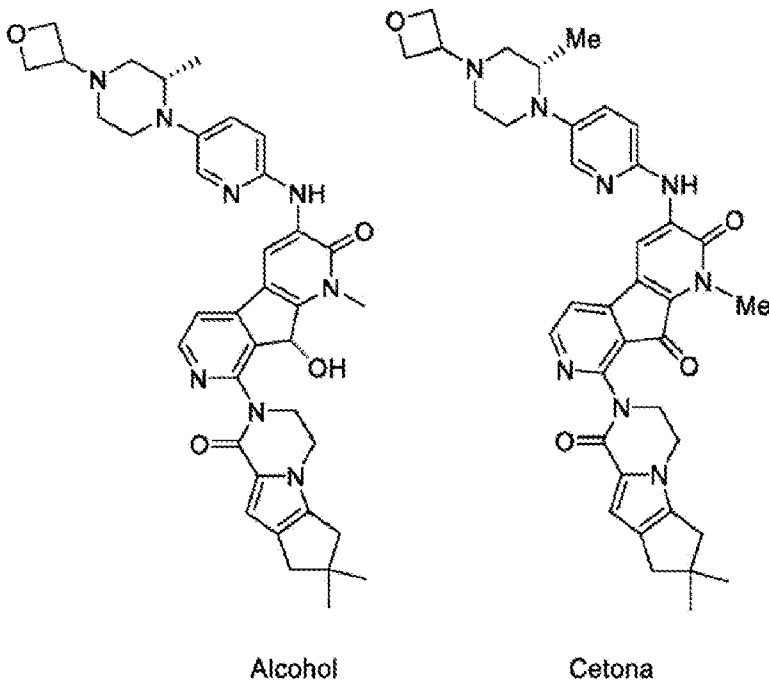
en el que el rendimiento del compuesto 190, o sal del mismo, es de al menos un 50 % basado en el compuesto 170.

30 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

35 (a) el contenido de una impureza de dímero es inferior a un 0,1 % en área, medido por HPLC, basado en el compuesto 190, o sal del mismo, en el que la impureza de dímero tiene la estructura

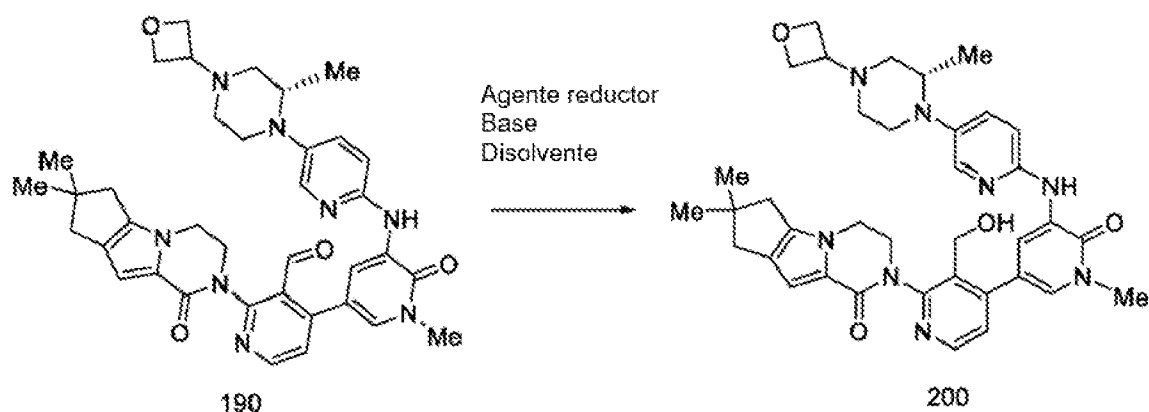


5 (b) el contenido combinado de una impureza de alcohol y una de cetona es inferior a un 0,25 % en área, medido por HPLC, basado en el compuesto 190, o sal del mismo, en el que las impurezas de alcohol y cetona tienen la estructura



10 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, que comprende además hacer reaccionar el compuesto 190, o sal del mismo, para formar el compuesto 200, o sal del mismo, comprendiendo la reacción:

(a) poner en contacto el compuesto 190, o sal del mismo, con un agente reductor y una base en presencia de un disolvente para formar el compuesto 200, o sal del mismo, de acuerdo con el siguiente esquema

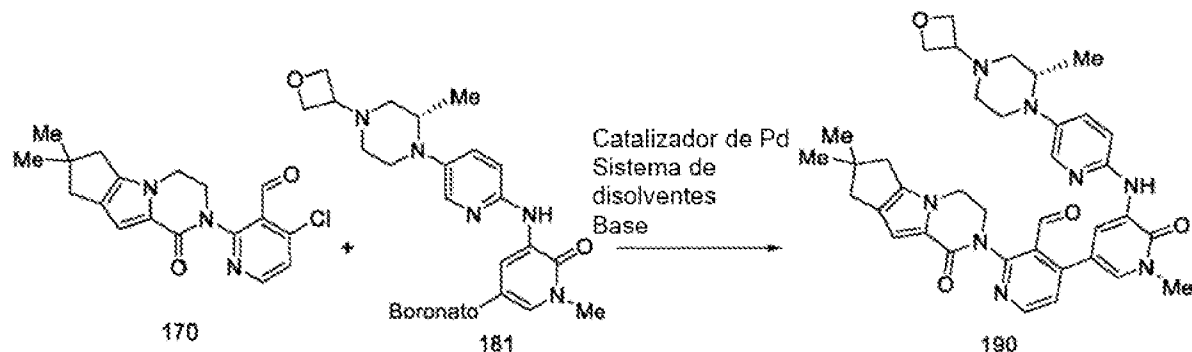


(b) aislar el compuesto 200, o sal del mismo,

5 en el que el rendimiento del compuesto 200, o sal del mismo, basado en el compuesto 170 es de al menos un 60 %, y la pureza del compuesto 200, o sal del mismo, es de al menos un 99 % en área, medida por HPLC.

4. Un procedimiento de reducción de la formación de subproductos en una reacción de acoplamiento de Suzuki, comprendiendo el procedimiento:

- 10 (a) formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto 170, el compuesto 181, un catalizador de paladio, un sistema de disolventes y una base, en el que la proporción de equivalentes del catalizador de paladio con respecto al compuesto 170 es de 0,001:1 a menos de 0,005:1; y
- 15 (b) hacer reaccionar la mezcla de reacción para formar una mezcla de productos de reacción que comprende el compuesto 190, o una del mismo, de acuerdo con el siguiente esquema:

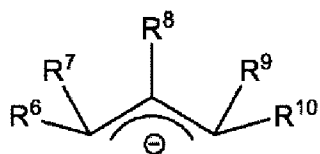


20 en el que el catalizador de paladio comprende una especie de paladio(II) que contiene un ligando de fosfina SPhos y al menos un enlace paladio-carbono; y

en el que el catalizador de Pd es una especie de paladio catiónica que comprende un contraión inorgánico u orgánico X, en el que X se selecciona de un halógeno, un carboxilato, un sulfonato y un anión inorgánico,

25 en el que:

(i) el fragmento que da lugar al enlace paladio-carbono es un alilo de fórmula

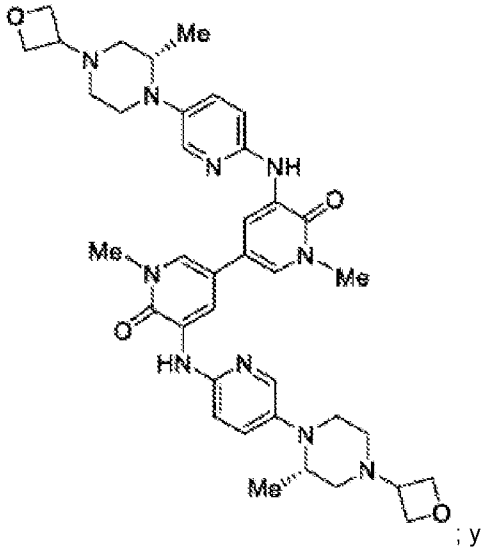


30 en la que cada uno de R⁶ a R¹⁰ es H;

en el que:

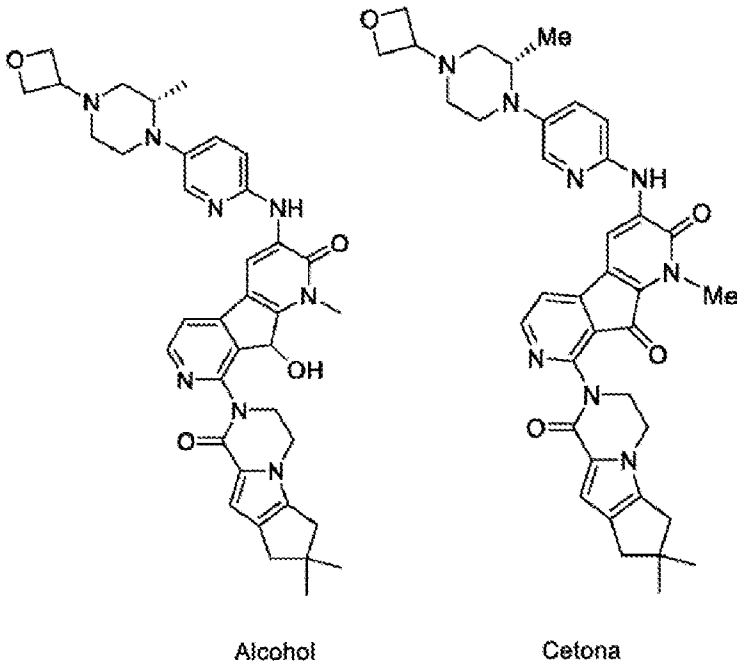
(a) el contenido de una impureza de dímero es inferior a un 0,1 % en área, medido por HPLC, basado en el compuesto 190, o una sal del mismo, en el que la impureza de dímero tiene la estructura

5



(b) el contenido combinado de una impureza de alcohol y una de cetona es inferior a un 0,25 % en área, medido por HPLC, basado en el compuesto 190, o sal del mismo, en el que las impurezas de alcohol y cetona tienen la estructura

10



5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para mejorar el rendimiento en una reacción de acoplamiento de Suzuki, en el que el rendimiento del compuesto 190, o sal del mismo, basado en el compuesto 170, es de al menos un 80 %.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

(a) el carboxilato se selecciona de $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ y $\text{tBuC}(\text{O})\text{O}^-$;

(b) el sulfonato se selecciona de CF_3SO_3^- , tosilato, besilato y nosilato; y

(c) el anión inorgánico seleccionado de PF_6^- , BF_4^- , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$, NO_3^- y SO_4^{2-} .

5 7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X es CF_3SO_3^- .

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sistema de disolventes comprende predominantemente un disolvente aprótico de éster de bajo peso molecular y agua, en el que la proporción de volumen del disolvente aprótico de éster de bajo peso molecular con respecto al agua es de 1:0,1 a 1:1, y en el que la mezcla de reacción se calienta hasta de 60 °C a 80 °C.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la proporción de equivalentes del compuesto 181 con respecto al compuesto 170 es mayor de 1:1, y la proporción de equivalentes del catalizador de paladio con respecto al compuesto 170 es de 0,001:1 a 0,003:1.

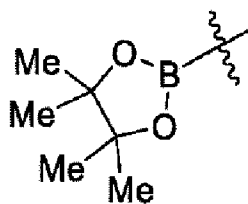
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la proporción de equivalentes del catalizador de paladio con respecto al compuesto 170 es 0,002:1.

11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:

(a) el catalizador es $[(\text{SPhos})\text{Pd}(\text{alil})]\text{CF}_3\text{SO}_3^-$;

(b) el sistema de disolventes comprende predominantemente acetato de etilo y agua, en el que la proporción de volumen de acetato de etilo con respecto a agua es de 1:0,1 a 1:1; y

(c) el boronato es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de estructura:



30 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la pureza del compuesto 190 es de al menos un 99,5 % en área por HPLC.

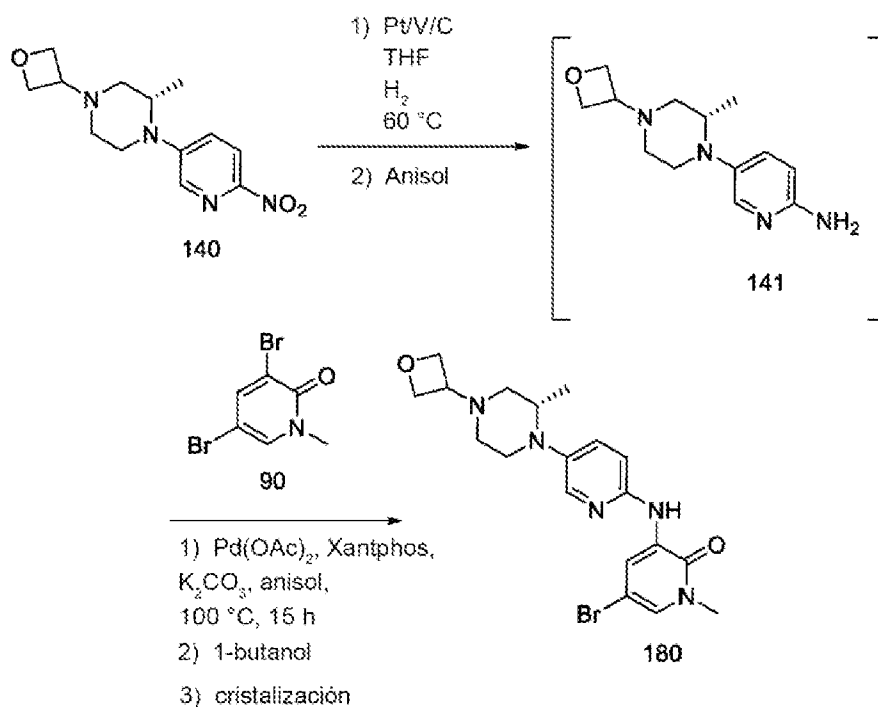


FIG. 1

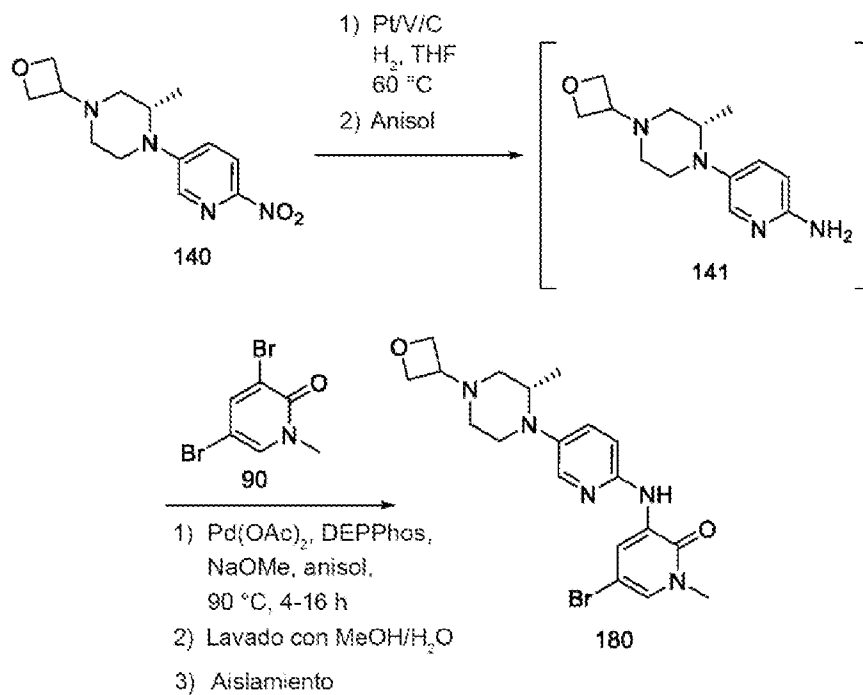


FIG. 2

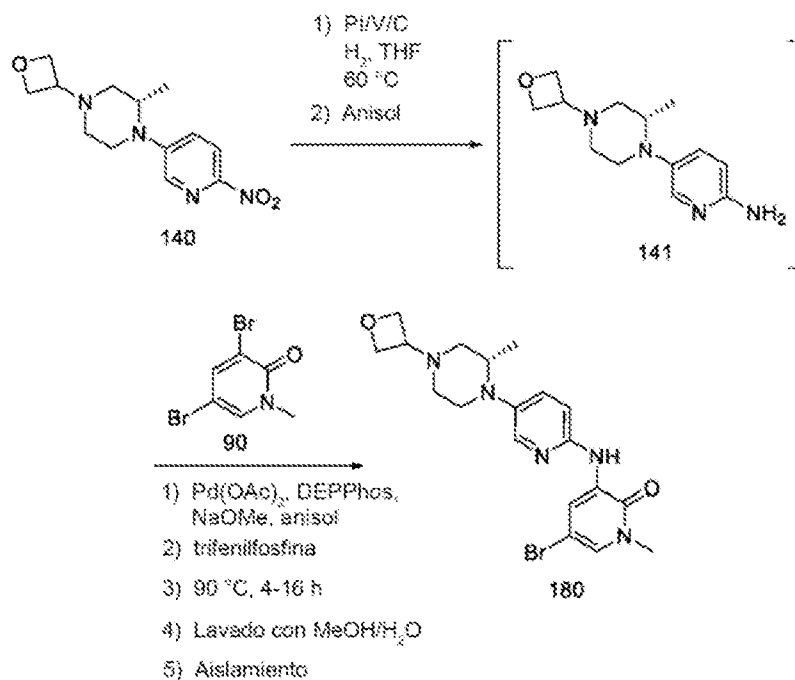


FIG. 3

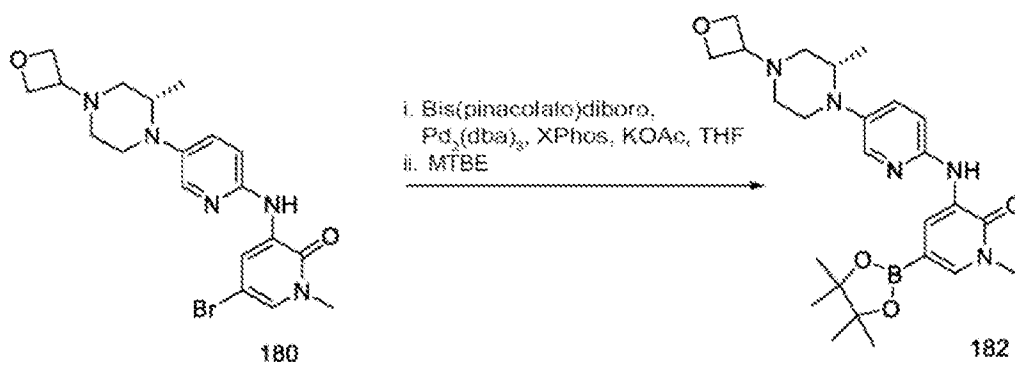


FIG. 4

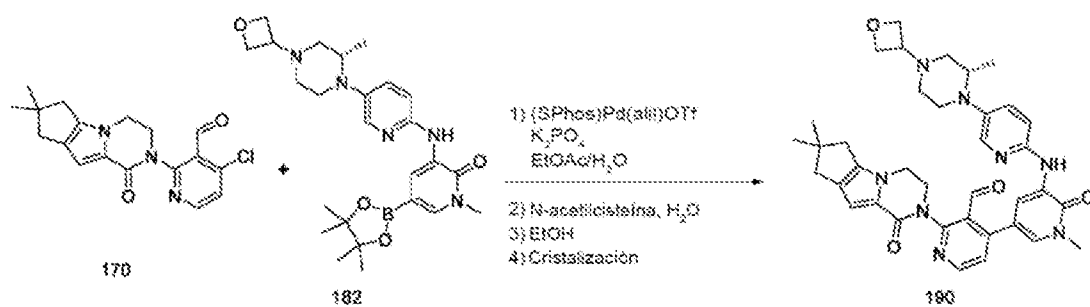


FIG. 5A

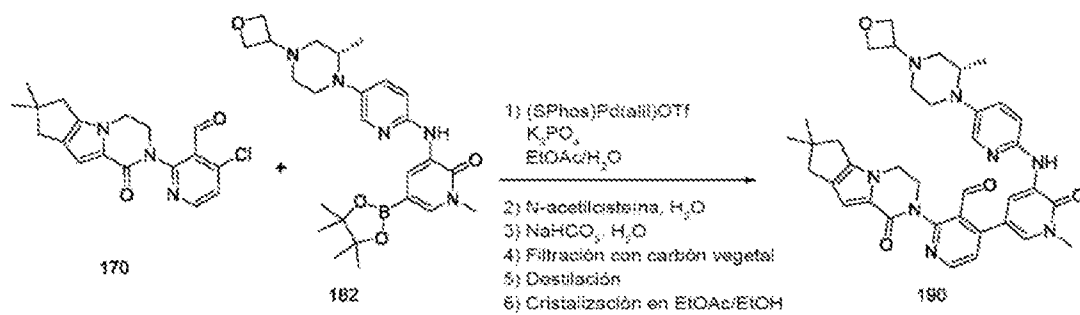


FIG. 5B

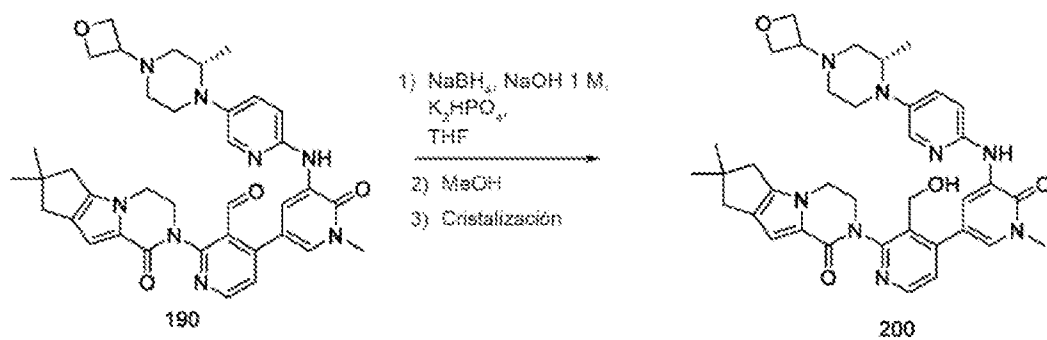


FIG. 6

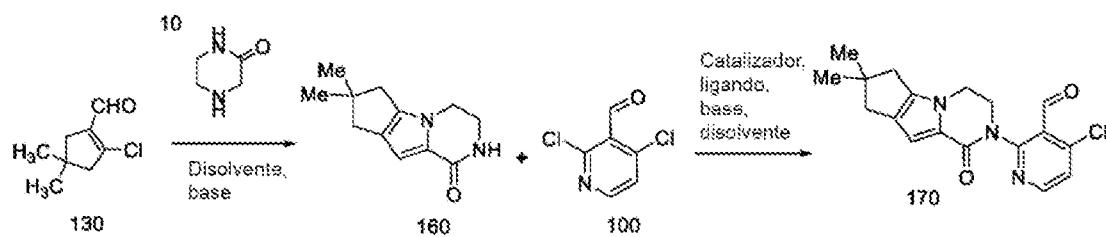


FIG. 7

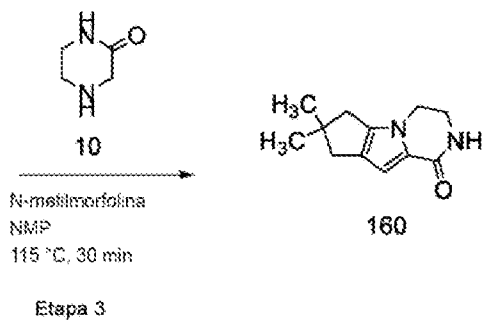
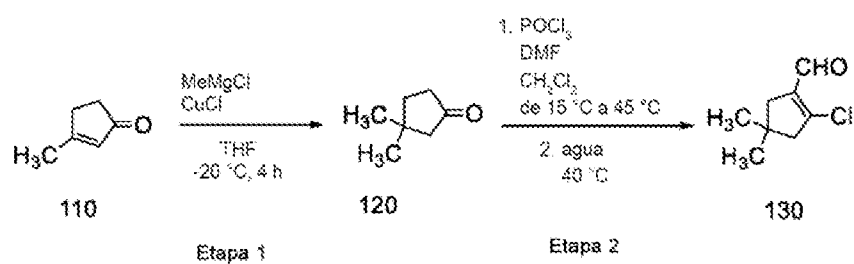


FIG. 8

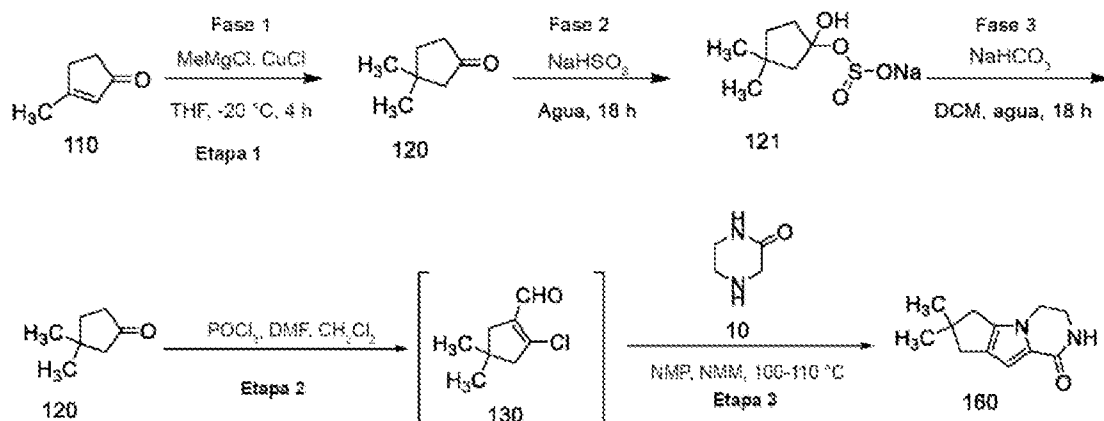


FIG. 9

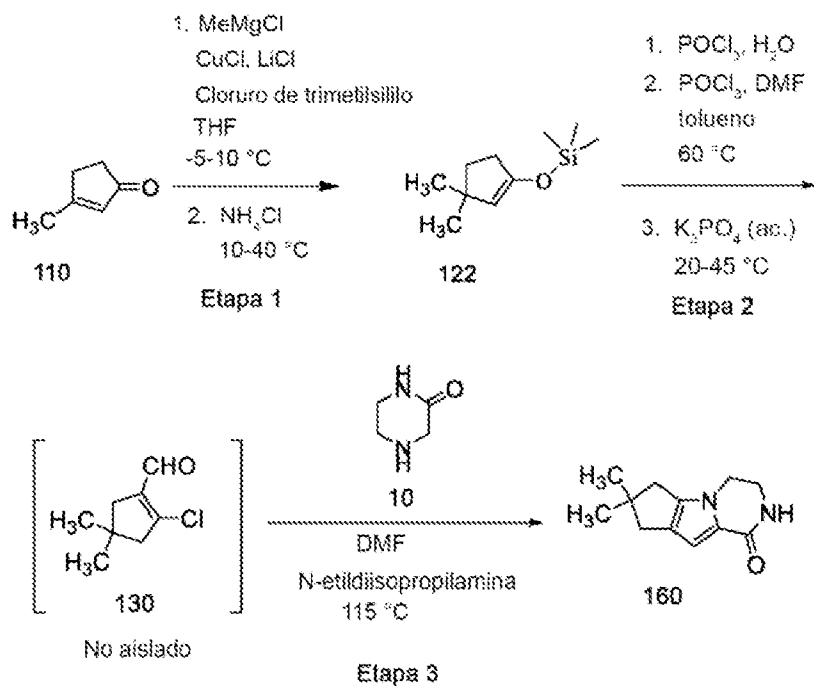


FIG. 10

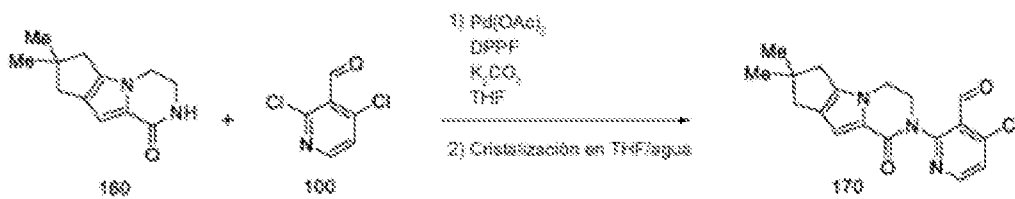


FIG. 11

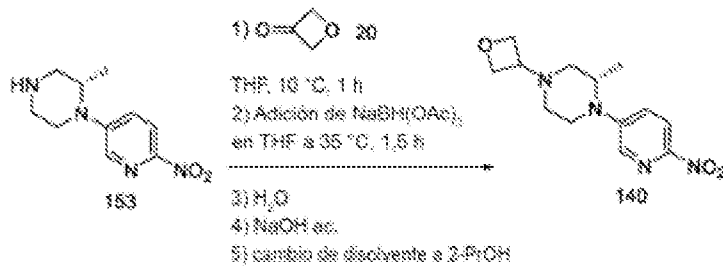


FIG. 12A

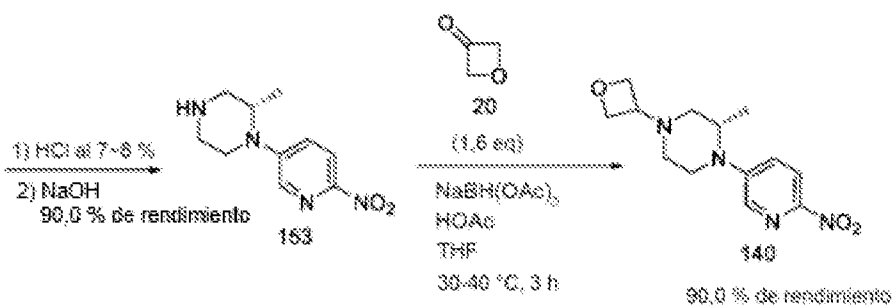
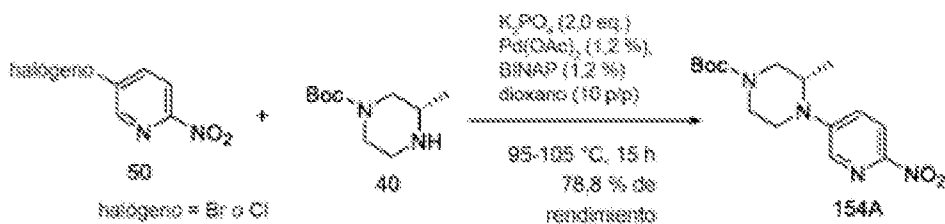


FIG. 12B

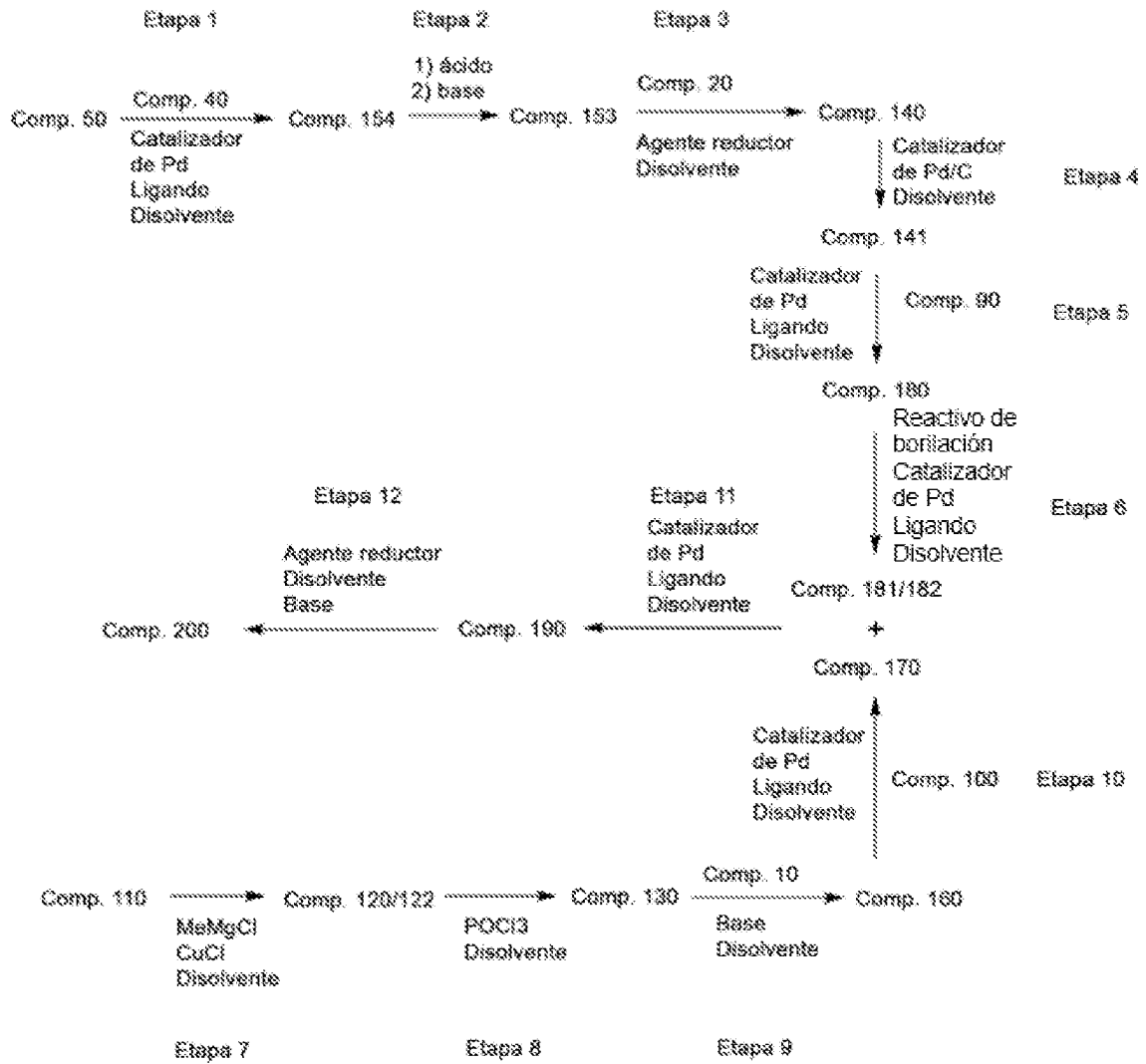


FIG. 13

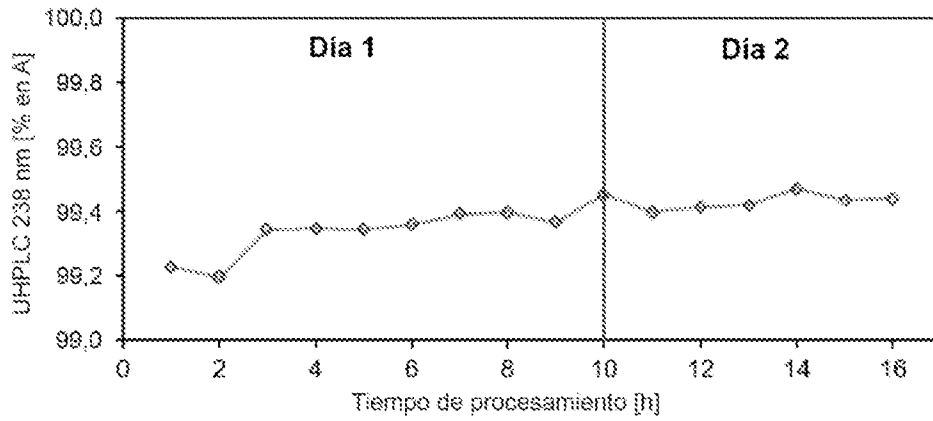
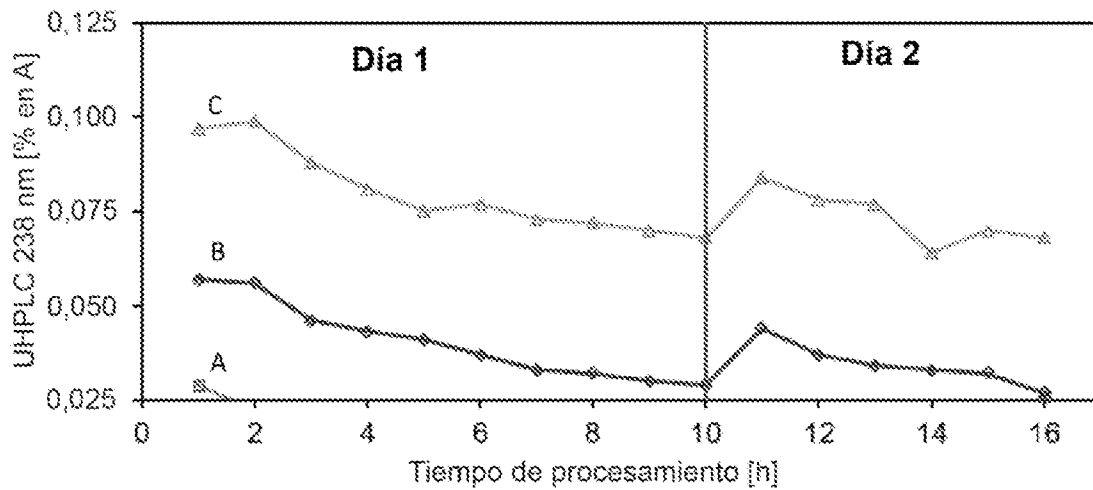


FIG. 14A



A: compuesto 140 B: impureza de dímero C: impurezas azo+azoxi combinadas

FIG. 14B

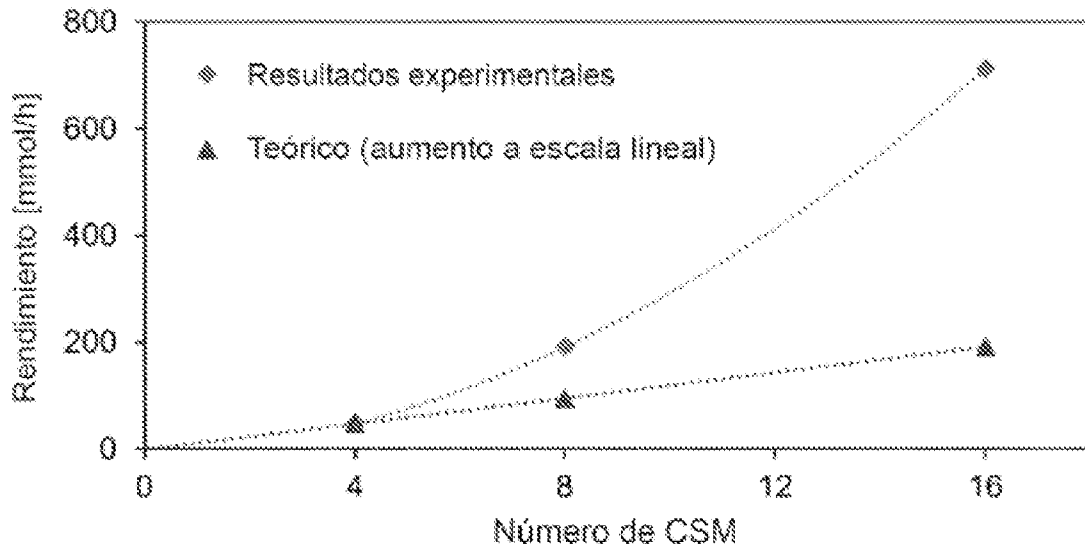


FIG. 15

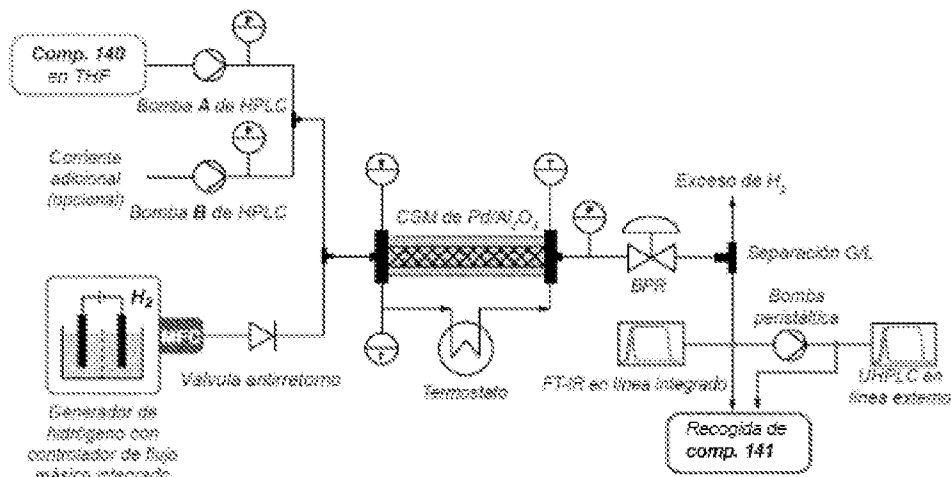


FIG. 16

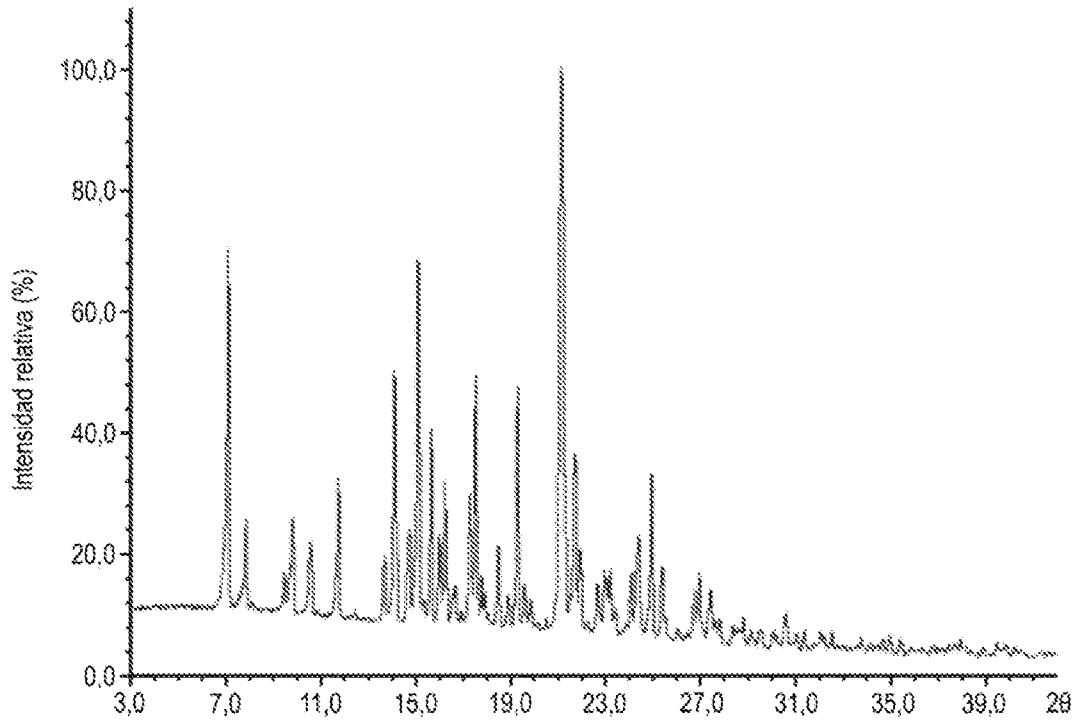


FIG. 17

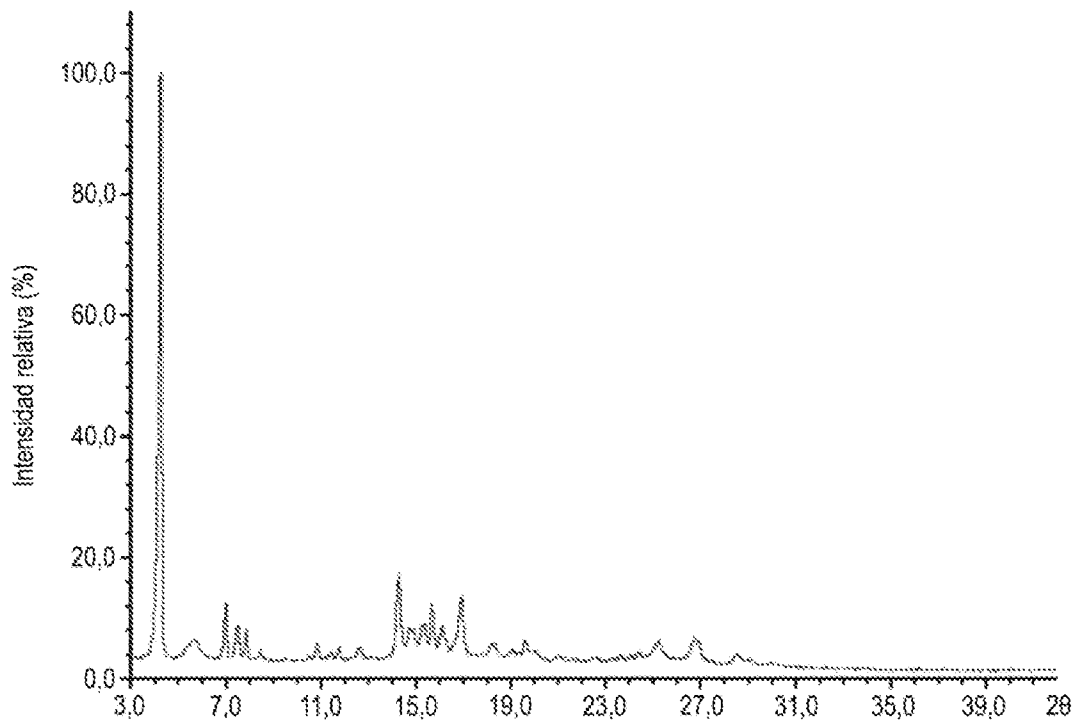


FIG. 18

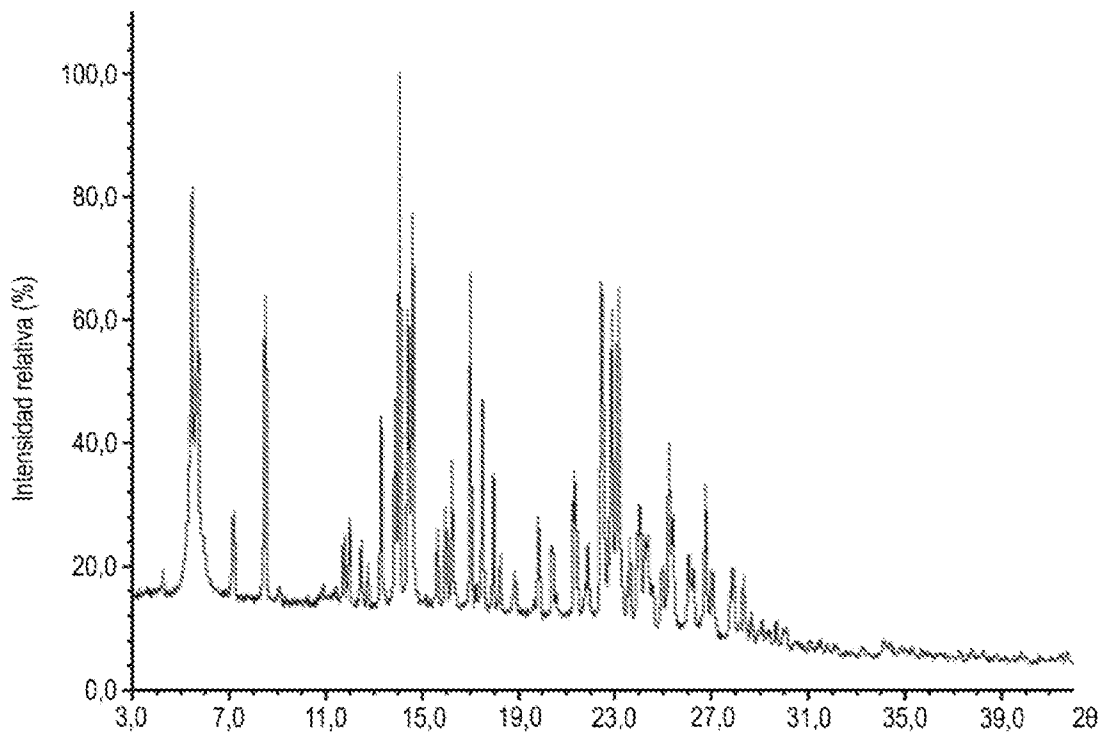


FIG. 19

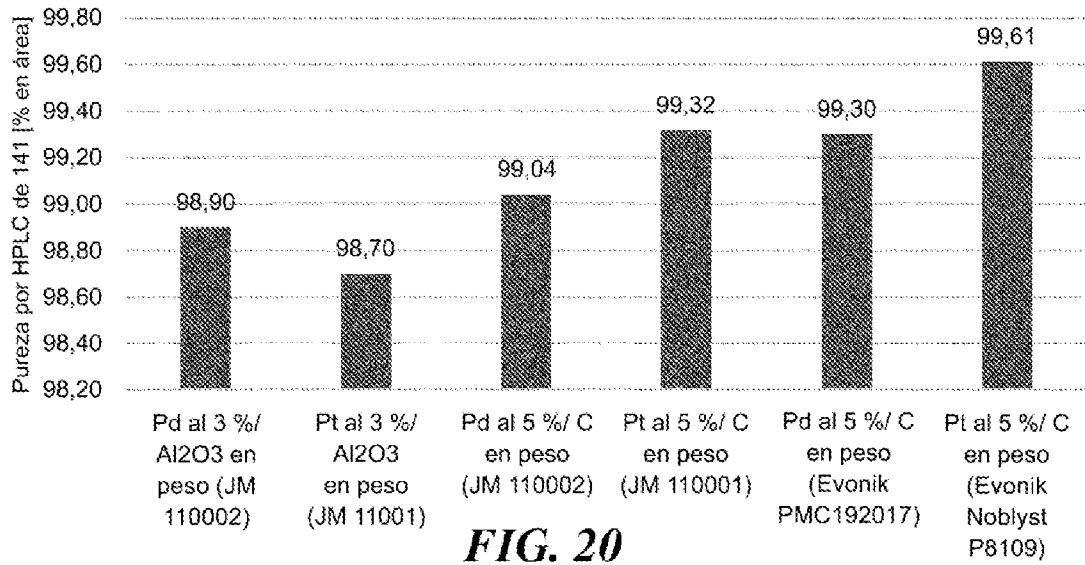


FIG. 20

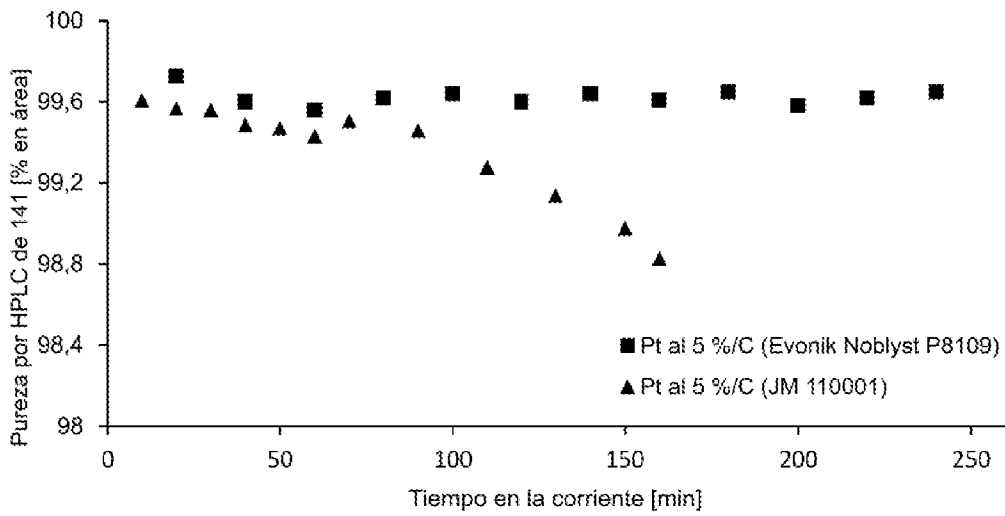


FIG. 21

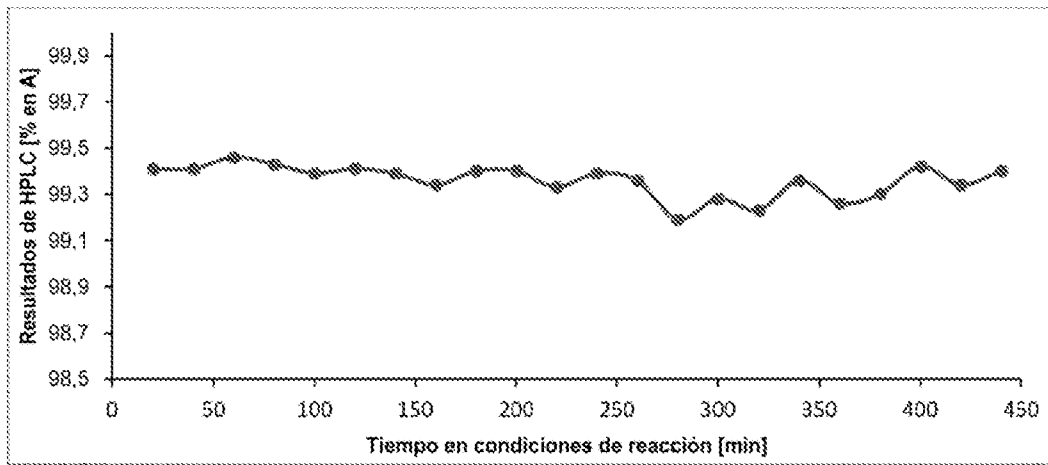


FIG. 22

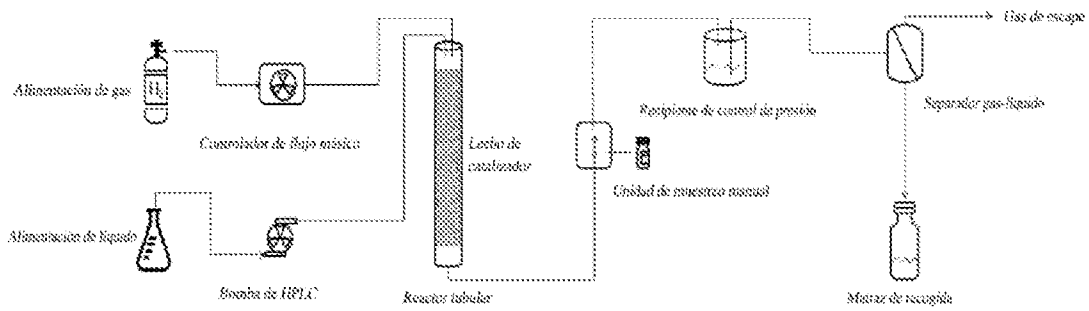


FIG. 23