



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 926 255**

⑮ Int. Cl.:

C07D 211/18 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2018 PCT/US2018/029131**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2018 WO18200517**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2018 E 18790167 (3)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2022 EP 3615513**

④ Título: **Métodos de fabricación de niraparib**

⑩ Prioridad:

**24.04.2017 US 201762489387 P
24.04.2017 US 201762489415 P**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2022

⑩ Titular/es:

**TESARO, INC. (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, DE 19808, US**

⑩ Inventor/es:

**STEWART, ALISTAIR;
TOTO, ANTHONY JOSEPH;
CHEN, FRANK XING y
WU, GEORGE**

⑩ Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 926 255 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

Métodos de fabricación de niraparib

5 **Referencia cruzada**

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE. UU. n.º 62/489.387, presentada el 24 de abril de 2017 y la Solicitud Provisional de EE. UU. n.º 62/489.415, presentada el 24 de abril de 2017.

10 **Sumario de la invención**

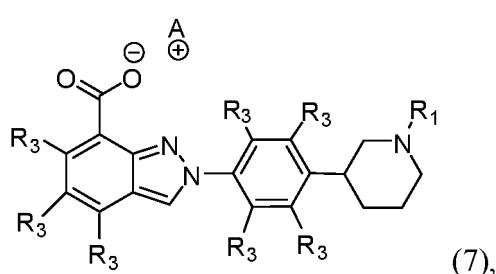
El niraparib es un potente inhibidor de poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP, activo por vía oral. Niraparib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se desvelan en la Publicación Internacional n.º WO2007/113596 y la Patente Europea n.º EP2007733B1; la Publicación Internacional n.º WO2008/084261 y la Patente de EE. UU. n.º 8.071.623; y la Publicación Internacional n.º WO2009/087381 y la Patente de EE. UU. n.º 8.436.185. Los métodos para producir niraparib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se desvelan en las Publicaciones Internacionales n.º WO2014/088983 y WO2014/088984. Los métodos para tratar el cáncer con niraparib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se desvelan en la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. n.º 62/356.461, 62/402.427 y 62/470.141. Los compuestos que están relacionados con intermediarios útiles en la producción de derivados de niraparib se desvelan en Chung *et al.*, 2014, *Organic Process Research & Development*, 18(1), 215-227 y Wallace *et al.*, 2011, *Organic Process Research & Development*, 15(4), 831-840.

25 PARP es una familia de proteínas involucradas en muchas funciones en una célula, incluida la reparación del ADN, la expresión génica, el control del ciclo celular, el tráfico intracelular y el metabolismo energético. Las proteínas PARP juegan un papel clave en la reparación de roturas de una sola hebra a través de la vía de reparación por escisión de base. Los inhibidores de PARP han mostrado actividad como monoterapia contra tumores con defectos de reparación del ADN existentes, como BRCA1 y BRCA2, y como terapia combinada cuando se administran junto con agentes anticancerígenos que inducen daño en el ADN.

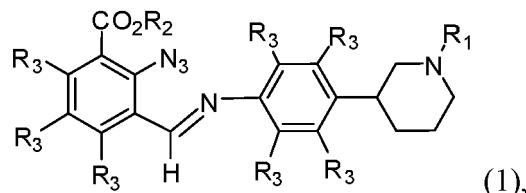
30 A pesar de varios avances en el tratamiento del cáncer de ovario, la mayoría de los pacientes finalmente recaen y las respuestas posteriores al tratamiento adicional a menudo tienen una duración limitada. Las mujeres con mutaciones de línea germinal BRCA1 o BRCA2 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario seroso de alto grado (HGSOC) y sus tumores parecen ser particularmente sensibles al tratamiento con un inhibidor de PARP. Además, la bibliografía científica publicada indica que los pacientes con HGSOC sensible al platino que no tienen mutaciones de la línea germinal BRCA1 o BRCA2 también pueden experimentar un beneficio clínico con el tratamiento con un inhibidor de PARP.

35 En el presente documento se desvelan métodos y procesos para preparar niraparib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, e intermedios y sus sales útiles para la síntesis de niraparib.

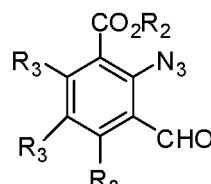
40 La presente invención proporciona un proceso para preparar una sal de Fórmula (7), que comprende:



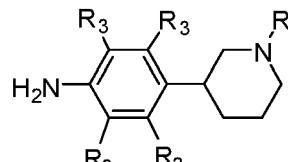
45 (a) preparar un compuesto de Fórmula (1) o una sal del mismo, que comprende:



50 poner en contacto un compuesto de Fórmula (2) o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (3), o una sal del mismo,

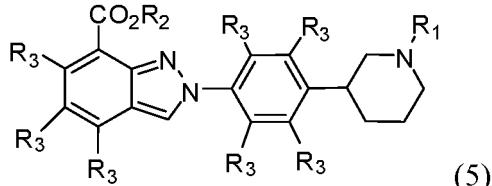


(2),



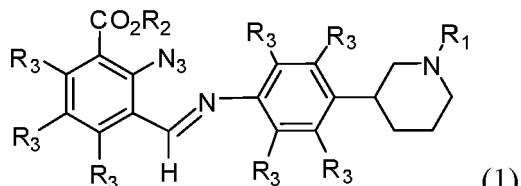
(3),

(b) preparar un compuesto de Fórmula (5) o una sal del mismo, que comprende:



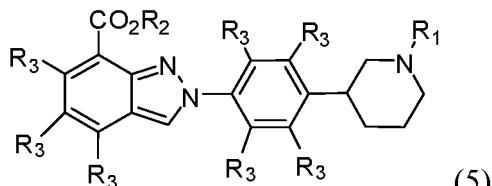
5

poner en contacto el compuesto de Fórmula (1) o una sal del mismo, con un catalizador,



10

(c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (5) o una sal del mismo, con un hidróxido de metal,



15

en donde:

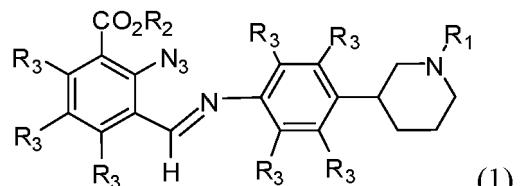
R₁ es H o un grupo protector de amina;

R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo;

cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo y A es un catión.

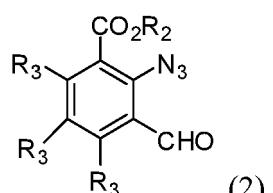
20

En un aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (1),

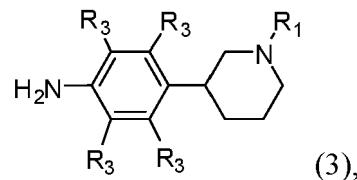


25

o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (2),



o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (3),



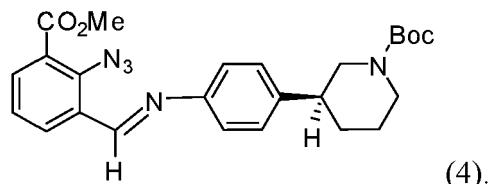
o una sal del mismo, en donde: R₁ es H o un grupo protector de amina; R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo. En algunas realizaciones, la puesta en contacto da como resultado la formación de una molécula de agua.

En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de un ácido. En algunas realizaciones, el ácido es ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido carbónico, ácido úrico, taurina, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido aminometilfosfónico, ácido trifluoroacético (TFA), ácido fosfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido etanosulfónico (ESA) o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido es TFA.

En algunas realizaciones, R₁ es un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPP), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc). En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc).

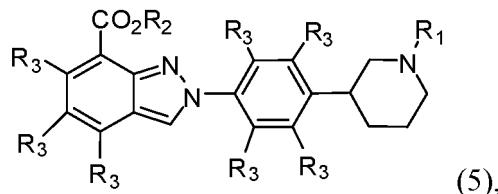
En algunas realizaciones, R₂ es alquilo C₁₋₁₀. En algunas realizaciones, R₂ es metilo. En algunas realizaciones, cada R₃ es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (1) o una sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (4):

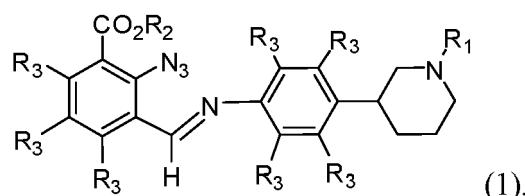


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (1) tiene una estructura de Fórmula (4).

En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (5),



o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (1),



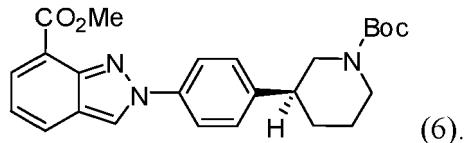
o una sal del mismo, con un catalizador, en donde: R₁ es H o un grupo protector de amina; R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo.

En algunas realizaciones, el catalizador comprende un ácido de Lewis o un solvato del mismo. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis tiene una fórmula de MX_n, en donde M es Cu, Zn, B, Ti, Fe, Ni, Co, Al o Ag, en donde X es haluro, triflato, fosfato, fluorofosfato o acetato y en donde n es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, la M es Cu.

En algunas realizaciones, el ácido de Lewis es una sal de cobre. En algunas realizaciones, la sal de cobre es trifluorometanosulfonato de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$).

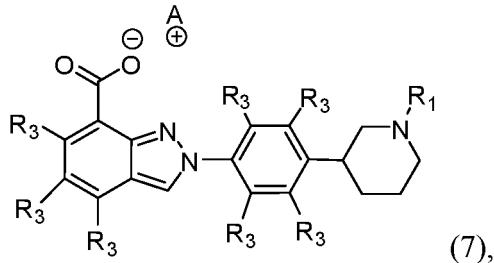
- 5 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofuran (THF), 2-metiltetrahidrofuran (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF.
- 10 En algunas realizaciones, R_1 es un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc). En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc).
- 15 En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_2 es metilo. En algunas realizaciones, cada R_3 es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (5) o una sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (6):

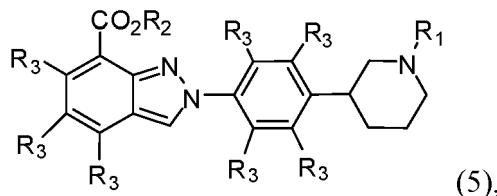


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (5) tiene una estructura de Fórmula (6).

- 25 En otro aspecto, se desvela en el presente documento un proceso para preparar una sal de Fórmula (7),



que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (5),



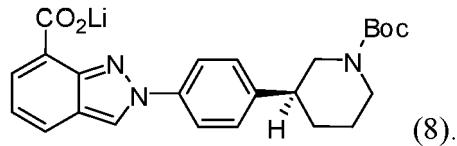
o una sal del mismo, con un hidróxido de metal, en donde: R_1 es H o un grupo protector de amina; R_2 es H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} o arilo; cada R_3 es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} o arilo; y A es un catión.

- 35 En algunas realizaciones, el catión es un catión inorgánico u orgánico. En algunas realizaciones, el catión es un catión metálico. En algunas realizaciones, el catión metálico es un catión de metal alcalino. En algunas realizaciones, el catión de metal alcalino es catión de litio, catión de sodio, catión de potasio, catión de rubidio, catión de cesio o catión de francio. En algunas realizaciones, el catión de metal alcalino es catión de litio.
- 40 En algunas realizaciones, R_1 es un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc). En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc).
- 45 En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_2 es metilo. En algunas realizaciones, cada

En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_{1-10} . En algunas realizaciones, R_2 es metilo. En algunas realizaciones, cada

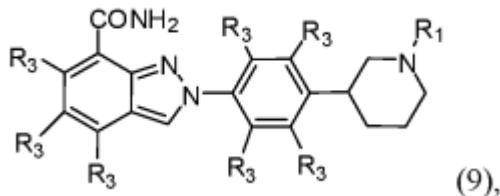
R_3 es H.

En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (7) tiene una estructura de Fórmula (8):



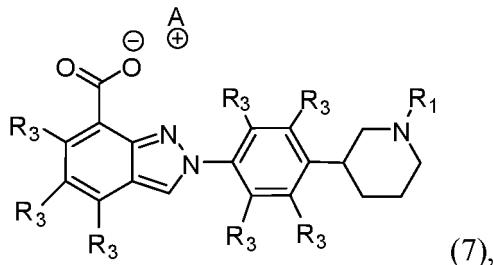
5

En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (9),



10

o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (7),



15 o una sal del mismo, con un reactivo de acoplamiento e hidróxido de amonio, en donde: R_1 es H o un grupo protector de amina; R_2 es H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} o arilo; cada R_3 es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} o arilo; y A es un catión.

20 En algunas realizaciones, el catión es un catión inorgánico u orgánico. En algunas realizaciones, el catión es un catión metálico. En algunas realizaciones, el catión metálico es un catión de metal alcalino. En algunas realizaciones, el catión de metal alcalino es catión de litio, catión de sodio, catión de potasio, catión de rubidio, catión de cesio o catión de francio. En algunas realizaciones, el catión de metal alcalino es catión de litio.

25 En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es carbonildiimidazol (CDI), N,N'-dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 3-(dietetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), N,N'-diisopropilcarbodiimida, hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metylén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), hidroxibenzotriazol (HOBr), hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitirrolidinofosfonio (PyBOP). En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es CDI.

30 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, díclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende DMF.

35 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de un ácido. En algunas realizaciones, el ácido es ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido carbónico, ácido úrico, taurina, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido aminometilfosfónico, ácido trifluoroacético (TFA), ácido fosfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido etanosulfónico (ESA) o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido es ácido trifluoroacético (TFA).

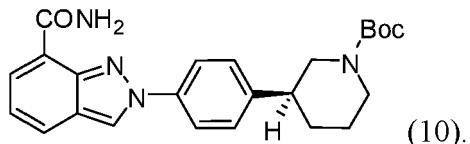
40

En algunas realizaciones, R₁ es un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-

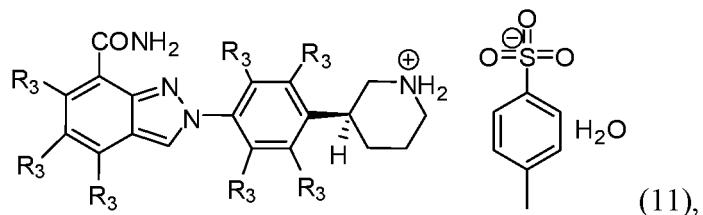
metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc). En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc).

5 En algunas realizaciones, R₂ es alquilo C₁₋₁₀. En algunas realizaciones, R₂ es metilo. En algunas realizaciones, cada R₃ es H.

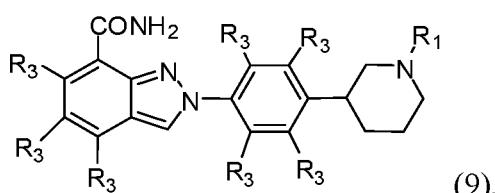
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (9) o una sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (10):



10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (9) tiene una estructura de Fórmula (10).
En otro aspecto, se desvela en el presente documento un proceso para preparar una sal de Fórmula (11)



15 que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (9)



20 o una sal del mismo, con monohidrato de ácido *para*-toluenosulfónico (pTSA·H₂O), en donde: R₁ es H o un grupo protector de amina; R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo.

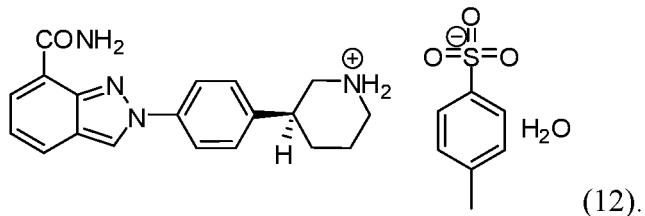
25 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de un ácido. En algunas realizaciones, el ácido es ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido carbónico, ácido úrico, taurina, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido aminometilfosfónico, ácido trifluoroacético (TFA), ácido fosfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido etanosulfónico (ESA) o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido es ácido trifluoroacético (TFA).

35 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF.

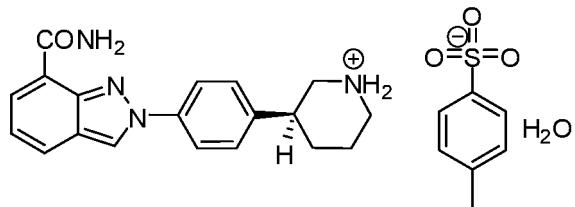
40 En algunas realizaciones, R₁ es un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc). En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc).

45 En algunas realizaciones, R₂ es alquilo C₁₋₁₀. En algunas realizaciones, R₂ es metilo. En algunas realizaciones, cada R₃ es H.

En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (11) tiene una estructura de Fórmula (12):



- 5 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un monohidrato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido de Fórmula (12),



- que comprende: poner en contacto una mezcla que comprende monohidrato de (R)-tosilato de niraparib y monohidrato de (S)-tosilato de niraparib con agua y un primer disolvente orgánico; separar el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib de la mezcla mediante filtración para formar un monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido; y poner en contacto el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido con un segundo disolvente orgánico, agua, o cualquier combinación de los mismos para formar una forma cristalina del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido.

En algunas realizaciones, el proceso que comprende además moler en húmedo la forma cristalina del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido. En algunas realizaciones, el proceso comprende además el recocido del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enriquecido enantioméricamente mediante uno o más ciclos de temperatura.

1:5.

En algunas realizaciones, la proporción de agua a primer disolvente orgánico (v/v) es aproximadamente 1:0,005, aproximadamente 1:0,01, aproximadamente 1:0,02, aproximadamente 1:0,03, aproximadamente 1:0,04, aproximadamente 1:0,05, aproximadamente 1:0,1, aproximadamente 1:0,2, aproximadamente 1:0,3, aproximadamente 1:0,4, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:0,6, aproximadamente 1:0,7, aproximadamente 1:0,8, aproximadamente 1:0,9, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2,5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:3,5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:4,5, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:5,5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:6,5, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:7,5, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:8,5, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:9,5, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:60, aproximadamente 1:70, aproximadamente 1:80, aproximadamente 1:90, aproximadamente 1:100, aproximadamente 1:150, o aproximadamente 1:200.

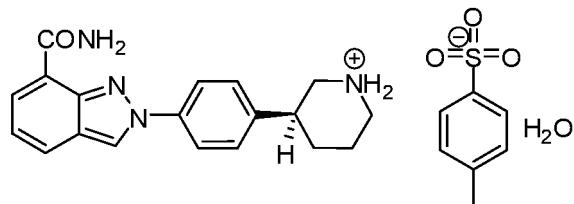
En algunas realizaciones, el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido está en una porción de filtrado (por ejemplo, pasa a través de un filtro) después de la filtración. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 1 % del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido está en una porción de filtrado después de la filtración. Por ejemplo, al menos aproximadamente el 1 %, al menos aproximadamente el 2 %, al menos aproximadamente el 3 %, al menos aproximadamente el 4 %, al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 6 %, al menos aproximadamente el 7 %, al menos aproximadamente el 8 %, al menos aproximadamente el 9 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 % del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido está en una porción de filtrado después de la filtración.

En algunas realizaciones, el segundo disolvente orgánico comprende DMSO. En algunas realizaciones, el proceso comprende poner en contacto el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido con dimetilsulfóxido (DMSO) y agua. En algunas realizaciones, en la puesta en contacto se usa una proporción de agua a segundo disolvente orgánico (v/v) de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. En algunas realizaciones, la proporción de agua a segundo disolvente orgánico (v/v) es de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200, por ejemplo, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:200 o de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:200. En algunas realizaciones, la proporción de agua a segundo disolvente organoíco (v/v) es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.

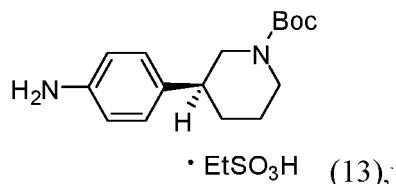
En algunas realizaciones, la proporción de agua a segundo disolvente orgánico (v/v) es aproximadamente 1:0,005, aproximadamente 1:0,01, aproximadamente 1:0,02, aproximadamente 1:0,03, aproximadamente 1:0,04, aproximadamente 1:0,05, aproximadamente 1:0,1, aproximadamente 1:0,2, aproximadamente 1:0,3, aproximadamente 1:0,4, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:0,6, aproximadamente 1:0,7, aproximadamente 1:0,8, aproximadamente 1:0,9, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2,5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:3,5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:4,5, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:5,5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:6,5, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:7,5, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:8,5, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:9,5, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:60, aproximadamente 1:70, aproximadamente 1:80, aproximadamente 1:90, aproximadamente 1:100, aproximadamente 1:150, o aproximadamente 1:200.

En algunas realizaciones, el monohidratado de tosilato de (S)-niraparib y monohidrato de tosilato de (R)-niraparib, tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50 %, al menos el 60%, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 %, al menos el 99,1 %, al menos el 99,2 %, al menos el 99,3 %, al menos el 99,4 %, al menos el 99,5 %, al menos el 99,6 %, al menos el 99,7 %, al menos el 99,8 % o al menos el 99,9 %.

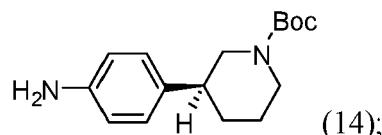
20 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido de Fórmula (12),



25 (12), que comprende: poner en contacto una sal de Fórmula (13),



con hidróxido sódico y tolueno, para formar un compuesto de Fórmula (14),

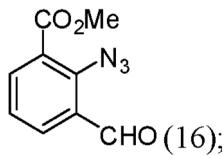


poner en contacto un compuesto de Fórmula (15),

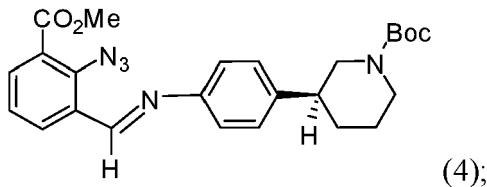


35

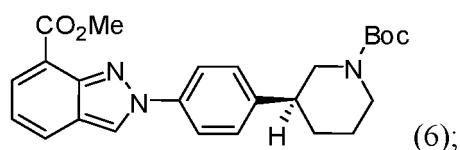
con azida sódica, acetato de etilo y DMSO, para formar un compuesto de Fórmula (16),



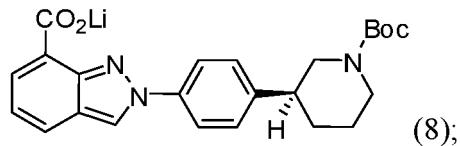
poner en contacto el compuesto de Fórmula (14) con el compuesto de Fórmula (16) y TFA, para formar un compuesto de Fórmula (4),



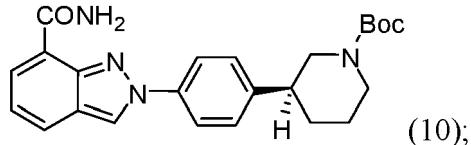
- 5 poner en contacto el compuesto de Fórmula (4) con trifluorometanosulfonato de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), THF y tolueno, para formar un compuesto de Fórmula (6),



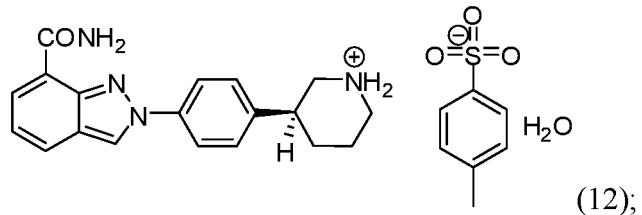
- 10 poner en contacto el compuesto de Fórmula (6) con hidróxido de litio y etanol, para formar una sal de Fórmula (8),



- 15 poner en contacto la sal de Fórmula (8) con CDI, TFA, N,N-dimetilformida (DMF) e hidróxido de amonio, para formar un compuesto de Fórmula (10),

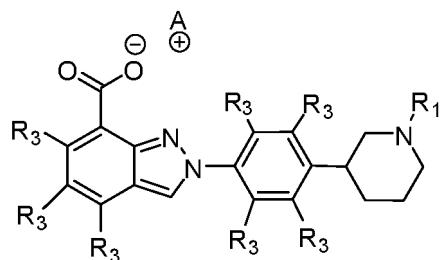


- 20 poner en contacto el compuesto de Fórmula (10) con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico ($p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) y THF, para formar monohidrato de tosilato de (S)-niraparib de Fórmula (12),

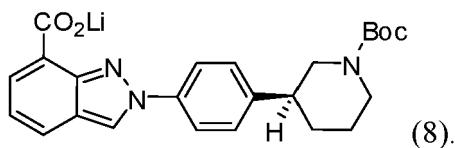


- 25 poner en contacto el monohidratado de tosilato de (S)-niraparib de Fórmula (12) con acetonitrilo y agua, para formar una mezcla; separar monohidratado de tosilato de (S)-niraparib de la mezcla por filtración, para formar un monohidratado de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido; y poner en contacto el monohidratado de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido con DMSO y agua, para formar una forma cristalina del monohidratado de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido. En algunas realizaciones, el proceso comprende además moler en húmedo la forma cristalina del monohidratado de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido. En algunas realizaciones, el proceso comprende además recocer el monohidratado de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido usando uno o más ciclos de temperatura.
- 30

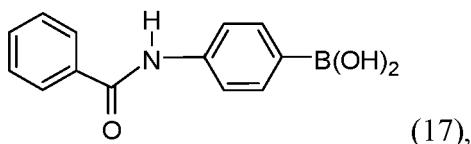
En otro aspecto, se desvela en el presente documento una sal de Fórmula (7),



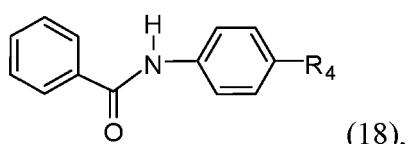
(7), en donde: R_1 es H o un grupo protector de amina; cada R_3 es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} o arilo; y A es un catión. En algunas realizaciones, el catión es un catión inorgánico u orgánico. En 5 algunas realizaciones, el catión es un catión metálico. En algunas realizaciones, el catión metálico es un catión de metal alcalino. En algunas realizaciones, el catión de metal alcalino es catión de litio. En algunas realizaciones, R_1 es un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmethoxycarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmetil éter (Nap), tosilo (Ts) o 10 cloroformiato de tricloroetilo (Troc). En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc). En algunas realizaciones, cada R_3 es H. En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (7) tiene una estructura de Fórmula (8):



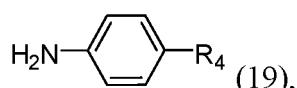
15 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (17),



20 o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (18),

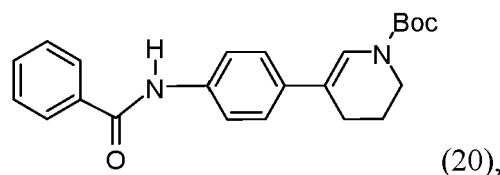


25 o una sal del mismo, con *n*-butillitio y borato de triisopropilo ($B(Oi-Pr)_3$), en donde R_4 es un grupo saliente. En algunas realizaciones, el proceso comprende además una reacción de hidrólisis. En algunas realizaciones, el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (19),

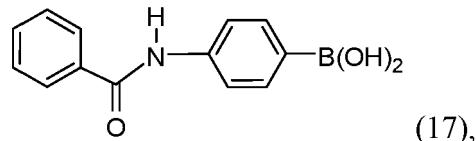


30 o una sal del mismo, con cloruro de benzoílo y un compuesto orgánico, para formar el compuesto de Fórmula (18) o una sal del mismo, en donde R_4 es un grupo saliente. En algunas realizaciones, el compuesto orgánico es trimetilamina (TEA) o trimetilamina (TMA). En algunas realizaciones, el grupo saliente es, por ejemplo, dinitrógeno, dialquiléter, perfluoroalquilsulfonato (por ejemplo, triflato), tosilato, mesilato, yoduro, bromuro, agua, alcohol, cloruro, nitrato, fosfato, éster, tioéter, amina, amoníaco, fluoruro, carboxilato, fenóxido, hidróxido, alcóxido o amida. En algunas 35 realizaciones, R_4 es Br. En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende *N,N*-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF.

40 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (20),

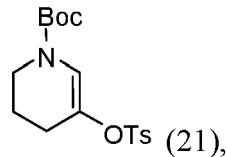


o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (17),



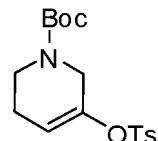
5

o una sal del mismo, con una sal de Fórmula (21),



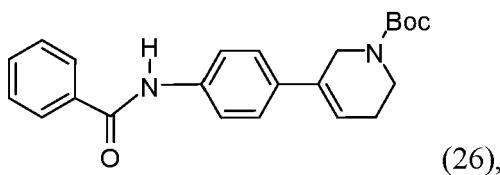
10

en presencia de un catalizador. En algunas realizaciones, poner en contacto el compuesto de Fórmula (17) o la sal del mismo comprende además poner en contacto una sal de Fórmula (22),



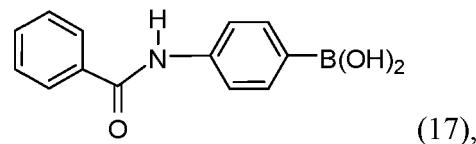
15

(22). También se desvela en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (26),



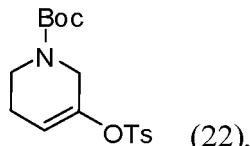
20

o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (17),



o una sal del mismo, con una sal de Fórmula (22),

25



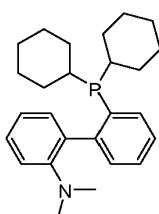
en presencia de un catalizador.

30 En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una proporción (p/p) de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200, por ejemplo, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:5, de

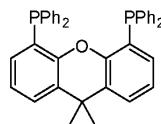
aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:100, de
 5 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 5:1, de
 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:1, de
 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:5, de
 10 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100, de
 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 5:1, de
 15 aproximadamente 10:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, de
 aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:5, de
 20 aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:100, de
 aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1, de
 25 aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:100, de
 aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, de
 aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, de
 30 aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:200, de
 aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:10, de
 35 aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:100, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:200, de
 aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:100, de
 40 aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100, de
 aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:200 o de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:200. En algunas
 realizaciones, la de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una proporción (p/p) de aproximadamente 10:1 a
 aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una proporción (p/p) de
 30 aproximadamente 1:0,005, aproximadamente 1:0,01, aproximadamente 1:0,02, aproximadamente 1:0,03,
 aproximadamente 1:0,04, aproximadamente 1:0,05, aproximadamente 1:0,1, aproximadamente 1:0,2,
 35 aproximadamente 1:0,3, aproximadamente 1:0,4, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:0,6, aproximadamente
 1:0,7, aproximadamente 1:0,8, aproximadamente 1:0,9, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5,
 aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2,5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:3,5, aproximadamente 1:4,
 40 aproximadamente 1:4,5, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:5,5, aproximadamente 1:6, aproximadamente
 1:6,5, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:7,5, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:8,5,
 aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:9,5, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente
 1:30, aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:60, aproximadamente 1:70,
 45 aproximadamente 1:80, aproximadamente 1:90, aproximadamente 1:100, aproximadamente 1:150, o
 50 aproximadamente 1:200. En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una proporción
 (p/p) de aproximadamente 7:1. En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una
 proporción (p/p) de aproximadamente 9:1.

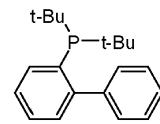
En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de un ligando. En algunas realizaciones, el
 ligando comprende un ligando de fosfina. En algunas realizaciones, el ligando de fosfina comprende DavePhos,
 45 XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, tBuXPhos, APhos, CyJohnPhos o cualquier combinación de los mismos. En
 algunas realizaciones, el ligando de fosfina comprende XPhos. En algunas realizaciones, el ligando de fosfina puede
 estar ópticamente enriquecido. En algunas realizaciones, el ligando de fosfina puede estar ópticamente enriquecido
 antes de usarse en los procesos y métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el ligando
 de fosfina (por ejemplo, ligando de fosfina ópticamente enriquecido) tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50
 %, al menos el 60%, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al
 menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos
 el 98 %, al menos el 99 %, al menos el 99,1 %, al menos el 99,2 %, al menos el 99,3 %, al menos el 99,4 %, al menos
 el 99,5 %, al menos el 99,6 %, al menos el 99,7 %, al menos el 99,8 % o al menos el 99,9 %.



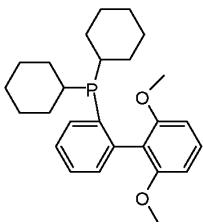
DavePhos 2-Diciclohexylfosfino-2'-
 (N,N-dimethylamino)biphenyl



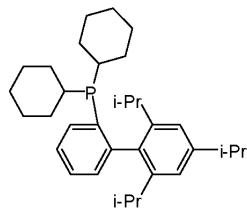
XantPhos 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimethylxanteno



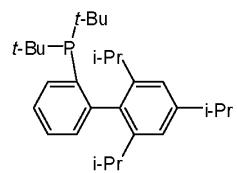
JohnPhos (2-Biphenyl)di-tert-butylphosphine



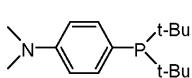
SPhos Diciclohexyl(2',6'-dimethoxy-[1,1'-bifenyl]-2-yl)fosfina



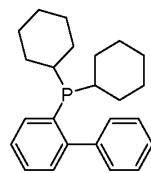
XPhos diciclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-bifenyl]-2-yl)fosfina



tBuXPhos di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-bifenyl]-2-yl)fosfina



APPhos 4-(di-tert-butylphosphino)-N,N-dimethylanilina



CyJohnPhos [1,1'-bifenyl]-2-ylidiciclohexylphosphina

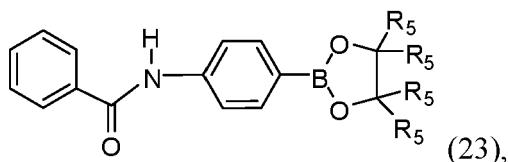
En algunas realizaciones, el catalizador comprende un catalizador metálico. En algunas realizaciones, el catalizador metálico comprende un catalizador de metal de transición. En algunas realizaciones, el catalizador metálico

5 comprende escandio, titanio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc, itrio, circonio, niobio, molibdeno, tecnecio, rutenio, rodio, paladio, plata, cadmio, hafnio, tántalo, wolframio, renio, osmio, iridio, platino, oro, mercurio, rutherfordio, dubnio, seborgio, bohrio, hassio, meitnerio, ununnilio, unununio o ununbio. En algunas realizaciones, el catalizador metálico, comprende paladio. En algunas realizaciones, el catalizador metálico comprende acetato de paladio (II).

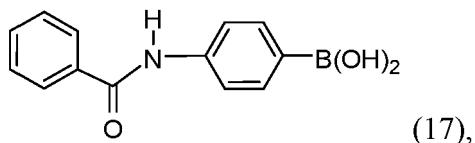
10 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base. En algunas realizaciones, la base comprende una sal alcalina. En algunas realizaciones, la sal alcalina comprende Cs_2CO_3 , $\text{CsHCO}_3\text{K}_3\text{PO}_4$, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , K_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 o cualquier combinación de los mismos.

15 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofuran (THF), 2-metiltetrahidrofuran (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF. En algunas realizaciones, el proceso comprende además poner en contacto el compuesto de Fórmula (20) o una sal del mismo, con acetonitrilo.

20 20 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (23),

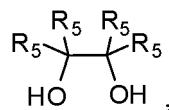


25 o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (17),

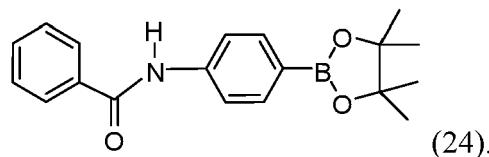


(17),

o una sal del mismo, con

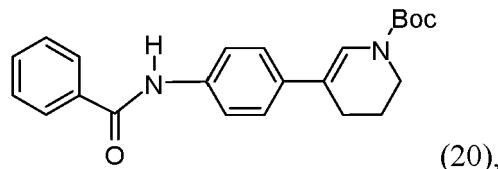


en donde cada R_5 es independientemente H o alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, cada R_5 es independientemente alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, cada R_5 es metilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (23) o 5 una sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (24),

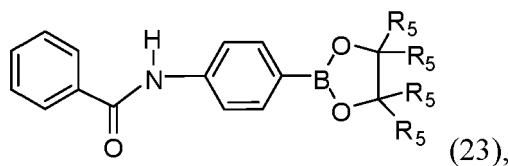


10 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF.

15 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (20),

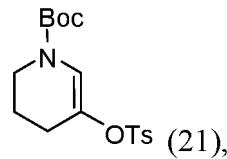


o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto el compuesto de Fórmula (23),



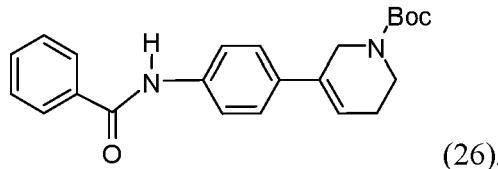
20

o la sal del mismo, con una sal de Fórmula (21)



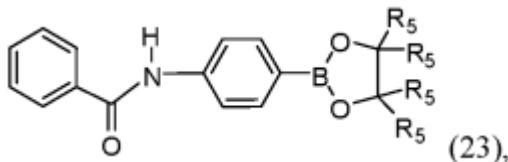
25

En presencia de un catalizador. También se desvela en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (26),

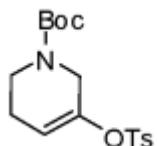


30

o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto el compuesto de Fórmula (23),



o la sal del mismo, con una sal de Fórmula (22),



5 En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una proporción (p/p) de
 10 aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200, por ejemplo, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 5:1, de
 15 aproximadamente 200:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:1, de
 20 aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:5, de
 25 aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:100, de
 30 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 5:1, de
 35 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:1, de
 40 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:5, de
 45 aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100, de
 50 aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1, de

En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una proporción (p/p) de
 1:0,005, aproximadamente 1:0,01, aproximadamente 1:0,02, aproximadamente 1:0,03,
 1:0,04, aproximadamente 1:0,05, aproximadamente 1:0,1, aproximadamente 1:0,2,
 1:0,3, aproximadamente 1:0,4, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:0,6, aproximadamente
 1:0,7, aproximadamente 1:0,8, aproximadamente 1:0,9, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5,
 1:2, aproximadamente 1:2,5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:3,5, aproximadamente 1:4,
 1:4,5, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:5,5, aproximadamente 1:6, aproximadamente
 1:6,5, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:7,5, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:8,5,
 1:9, aproximadamente 1:9,5, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente
 1:30, aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:60, aproximadamente 1:70,
 1:80, aproximadamente 1:90, aproximadamente 1:100, aproximadamente 1:150, o
 1:200. En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una proporción
 (p/p) de aproximadamente 7:1. En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (21) y la sal de Fórmula (22) tiene una
 proporción (p/p) de aproximadamente 9:1.

En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de un ligando. En algunas realizaciones, el ligando comprende un ligando de fosfina. En algunas realizaciones, el ligando de fosfina comprende DavePhos, XantPhos, JohnPhos, SPhos, XPhos, tBuXPhos, APPhos, CyJohnPhos o cualquier combinación de los mismos. En

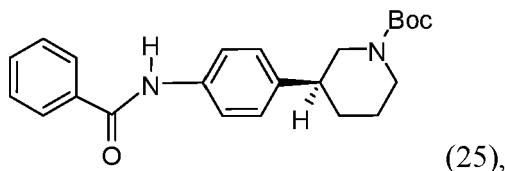
algunas realizaciones, el ligando de fosfina comprende XPhos.

En algunas realizaciones, el catalizador comprende un catalizador metálico. En algunas realizaciones, el catalizador metálico comprende un catalizador de metal de transición. En algunas realizaciones, el catalizador metálico comprende escandio, titanio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc, itrio, circonio, niobio, molibdeno, tecnecio, rutenio, rodio, paladio, plata, cadmio, hafnio, tántalo, wolframio, renio, osmio, iridio, platino, oro, mercurio, rutherfordio, dubnio, seaborgio, bohrio, hassio, meitnerio, ununnilio, unununio o ununbio. En algunas realizaciones, el catalizador metálico, comprende paladio. En algunas realizaciones, el catalizador metálico comprende acetato de paladio (II).

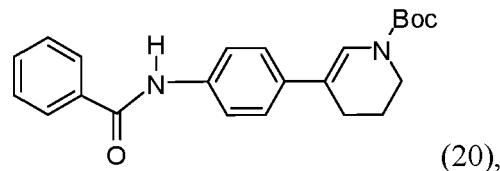
5 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base. En algunas realizaciones, la base comprende una sal alcalina. En algunas realizaciones, la sal alcalina comprende Cs_2CO_3 , $\text{CsHCO}_3\text{K}_3\text{PO}_4$, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , K_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , Na_2CO_3 o cualquier combinación de los mismos.

10 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende THF. En algunas realizaciones, el proceso comprende además poner en contacto el compuesto de Fórmula (20) o una sal del mismo, con acetonitrilo.

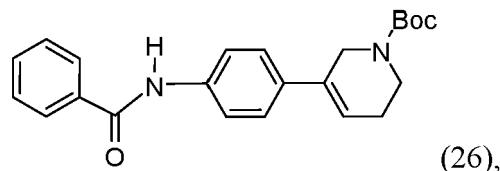
15 20 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (25),



25 o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (20),

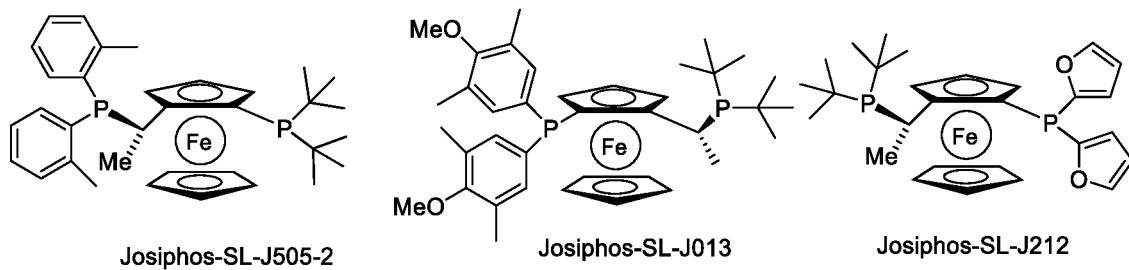


30 o una sal del mismo, con un ligando. En algunas realizaciones, el proceso comprende además poner en contacto un compuesto de Fórmula (26),



35 o una sal del mismo, con el ligando.

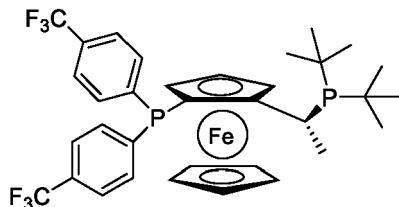
35 En algunas realizaciones, el ligando comprende un ligando quiral. En algunas realizaciones, el ligando quiral comprende un ligando Josiphos. En algunas realizaciones, el ligando Josiphos comprende Josiphos SL-J505-2, Josiphos SL-J013, Josiphos SL-J212, Josiphos SL-J011, Josiphos SL-N012 o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de una sal metálica. En algunas realizaciones, la sal metálica comprende rodio. En algunas realizaciones, la sal metálica comprende rodio (I). En algunas realizaciones, la sal metálica comprende tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) ($\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$). En algunas realizaciones, el ligando puede estar ópticamente enriquecido. En algunas realizaciones, el ligando puede estar ópticamente enriquecido antes de usarse en los procesos y métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el ligando (por ejemplo, ligando ópticamente enriquecido) tiene un exceso enantiomérico de al menos un 50 %, al menos el 60%, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 %, al menos el 99,1 %, al menos el 99,2 %, al menos el 99,3 %, al menos el 99,4 %, al menos el 99,5 %, al menos el 99,6 %, al menos el 99,7 %, al menos el 99,8 % o al menos el 99,9 %.



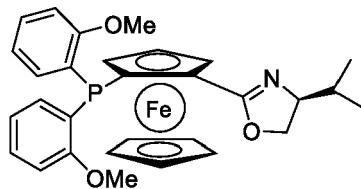
Josiphos-SL-J505-2

Josiphos-SL-J013

Josiphos-SL-J212



Josiphos-SL-J011

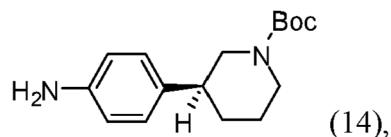


Josiphos-SL-N012

5

En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende DCM.

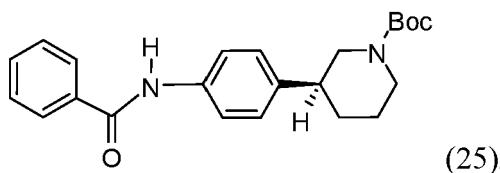
En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (14),



(14).

15

o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (25),

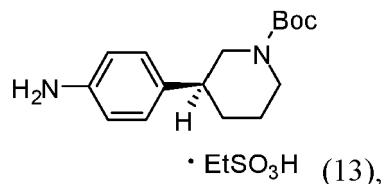


(25),

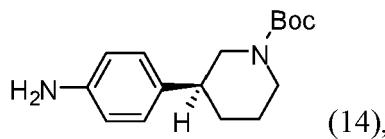
20 o una sal del mismo, con una base. En algunas realizaciones, la base comprende un hidróxido alcalino. En algunas realizaciones, el hidróxido alcalino es hidróxido de litio (LiOH), hidróxido sódico (NaOH), hidróxido potásico (KOH), hidróxido de rubidio (RbOH) o hidróxido de cesio (CsOH). En algunas realizaciones, el hidróxido alcalino comprende hidróxido sódico.

25 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofuran (THF), 2-miltetrahidrofuran (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende etanol.

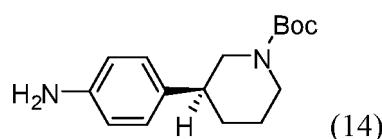
30 En otro aspecto, se desvela en el presente documento un proceso para preparar una sal de Fórmula (13),



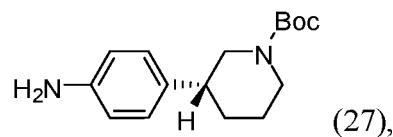
que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (14),



- o una sal del mismo, con un ácido, En algunas realizaciones, el ácido es ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, 5 ácido carbónico, ácido úrico, taurina, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido aminometilfosfónico, ácido trifluoroacético (TFA), ácido fosfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido etanosulfónico (ESA) o cualquier combinación de los mismos, En algunas realizaciones, el ácido es ESA.
- 10 En algunas realizaciones, la puesta en contacto se realiza en presencia de disolvente, En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofuran (THF), 2-metiltetrahidrofuran (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos, En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo, metanol, DCM o cualquier 15 combinación de los mismos, En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo y metanol.
- 15 En algunas realizaciones, el disolvente tiene una proporción de metanol a acetonitrilo de aproximadamente el 0,1 % al 99 % (v/v), Por ejemplo, la proporción de metanol a acetonitrilo (v/v) es de aproximadamente el 0,1 %-1 %, 20 aproximadamente 0,1 %-5 %, aproximadamente 0,1-10 %, aproximadamente 0,1 %-20 %, aproximadamente 0,5 %-1 %, aproximadamente 0,5 %-5 %, aproximadamente 0,5 %-10 %, aproximadamente 0,5 %-20 %, aproximadamente 1 %-5 %, 25 aproximadamente 1 %-10 %, aproximadamente 1 %-20 %, aproximadamente 5 %-10 %, aproximadamente 5 %-20 %, aproximadamente 10 %-20 %, aproximadamente 10 %-30 %, aproximadamente 20 %-30 %, aproximadamente 20 %-40 %, aproximadamente 30 %-40 %, aproximadamente 30 %-50 %, aproximadamente 40 %-50 %, aproximadamente 40 %-60 %, aproximadamente 50 %-60 %, aproximadamente 50 %-70 %, aproximadamente 60 %-70 %, 30 aproximadamente 60 %-80 %, aproximadamente 70 %-80 %, aproximadamente 70 %-90 %, aproximadamente 80 %-90 %, aproximadamente 80 %-95 %, aproximadamente 90 %-95 %, aproximadamente 90 %-99% o aproximadamente 95 %-99 %, En algunas realizaciones, la proporción de metanol a acetonitrilo (v/v) es de 35 aproximadamente el 1 %-50 %.
- 30 En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo y DCM, Por ejemplo, la proporción de DCM a acetonitrilo (v/v) es de aproximadamente el 0,1 %-1 %, aproximadamente 0,1 %-5 %, aproximadamente 0,1-10 %, 40 aproximadamente 0,1 %-20 %, aproximadamente 0,5 %-1 %, aproximadamente 0,5 %-5 %, aproximadamente 0,5 %-10 %, aproximadamente 0,5 %-20 %, aproximadamente 1 %-5 %, aproximadamente 1 %-10 %, aproximadamente 1 %-20 %, aproximadamente 5 %-10 %, aproximadamente 5 %-20 %, aproximadamente 10 %-20 %, aproximadamente 10 %-30 %, 45 aproximadamente 20 %-30 %, aproximadamente 20 %-40 %, aproximadamente 30 %-40 %, aproximadamente 30 %-50 %, aproximadamente 40 %-50 %, aproximadamente 40 %-60 %, aproximadamente 50 %-60 %, aproximadamente 50 %-70 %, aproximadamente 60 %-70 %, aproximadamente 60 %-80 %, aproximadamente 70 %-80 %, aproximadamente 70 %-90 %, aproximadamente 80 %-90 %, aproximadamente 80 %-95 %, aproximadamente 90 %-95 %, aproximadamente 90 %-99% o aproximadamente 95 %-99 %, En algunas realizaciones, la proporción de DCM a acetonitrilo (v/v) es de aproximadamente el 1 %-50 %.
- 40 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (14),

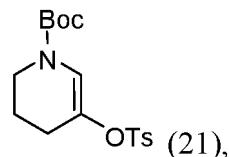


- 45 o una sal del mismo y un compuesto de Fórmula (27),

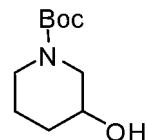


- 50 o sal del mismo, tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50 %, al menos el 60%, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 %, al menos el 99,1 %, al menos el 99,2 %, al menos el 99,3 %, al menos el 99,4 %, al menos el 99,5 %, al menos el 99,6 %, al menos el 99,7 %, al menos el 99,8 % o al menos el 99,9 %.

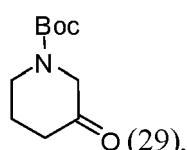
En otro aspecto, en el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (21),



5 o una sal del mismo, que comprende: oxidar un compuesto de Fórmula (28),



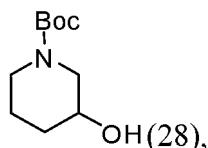
10 (28) o una sal del mismo, para formar un compuesto de Fórmula (29),



15 o una sal del mismo; y poner en contacto el compuesto de Fórmula (29) o una sal del mismo, con *p*-toluenosulfónico anhídrido. En algunas realizaciones, la oxidación se realiza en presencia de un agente oxidante. En algunas realizaciones, la oxidación se realiza en presencia de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO).

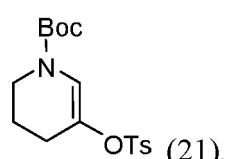
20 En algunas realizaciones, la oxidación o la puesta en contacto se realiza en presencia de un disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente comprende N,N-dimetilformida (DMF), *t*-butanol, dimetoxietano (DME), acetonitrilo, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (ME-THF), alcohol isopropílico, metanol, etanol o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende DCM.

En algunas realizaciones, la oxidación del compuesto de Fórmula (28),

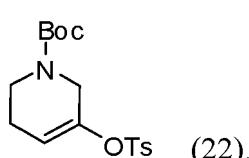


25 o sal del mismo, se realiza en presencia de bicarbonato sódico, bromuro de potasio, sulfito sódico o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la puesta en contacto del compuesto de Fórmula (29) o una sal del mismo se realiza en presencia de trimetilamina (TEA), agua, alcohol isopropílico, azida sódica cualquier combinación de las mismas.

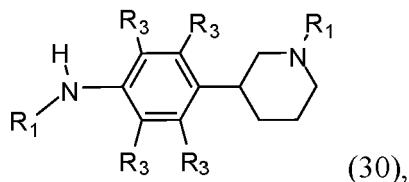
30 En algunas realizaciones, la puesta en contacto el compuesto de Fórmula (29) o sal del mismo da como resultado la formación de una mezcla del compuesto de Fórmula (21),



35 y el compuesto de Fórmula (22),



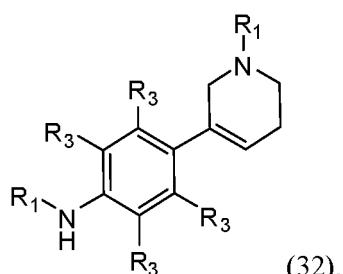
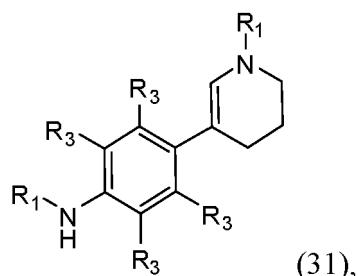
En otro aspecto, se desvela en el presente documento una composición de Fórmula (30),



- 5 o una sal del mismo, en donde: cada R₁ es independientemente H o un grupo protector de amina; y cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo.

En algunas realizaciones, cada R₁ es independientemente un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc). En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) o benzoilo (Bz). En algunas realizaciones, cada R₃ es H.

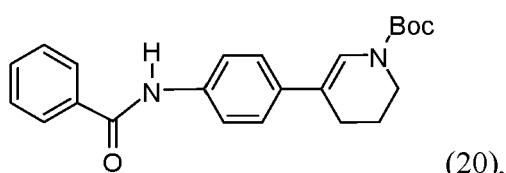
- 10 15 En otro aspecto, se desvela en el presente documento una composición de Fórmula (31) o (32),



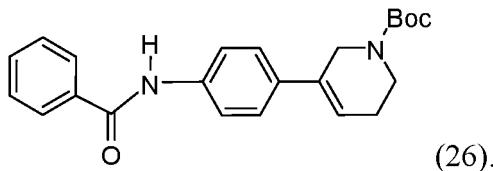
- 20 o una sal del mismo, en donde: cada R₁ es independientemente H o un grupo protector de amina; y cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo.

25 En algunas realizaciones, cada R₁ es independientemente un grupo protector de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc). En algunas realizaciones, el grupo protector de amina es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) o benzoilo (Bz). En algunas realizaciones, cada R₃ es H.

- 30 30 En algunas realizaciones, el compuesto o sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (20):



o Fórmula (26):



- 5 En algunas realizaciones, el compuesto o sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (20). En algunas realizaciones, el compuesto o sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (20).

Breve descripción de los dibujos

- 10 Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en la que se utilizan los principios de la invención y los dibujos adjuntos de los cuales:
- 15 La FIG. 1 muestra la síntesis del compuesto 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo (Aldehído A).
 La FIG. 2 muestra la síntesis del compuesto etanosulfonato de (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)pirepidin-3-il)bencenaminio (sal de anilin ESA).
 La FIG. 3 muestra la síntesis del compuesto monohidrato de tosilato de niraparib.

20 **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a "la sal" incluye la referencia a una o más sales (o a una pluralidad de sales) y sus equivalentes conocidos por los expertos en la materia, y así sucesivamente. Cuando se usan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, como el peso molecular, o propiedades químicas, como fórmulas químicas, se pretende que se incluyan todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas. El término "aproximadamente" cuando hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y expresiones relacionadas tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que, en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descritas en el presente documento, pueda "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado más adelante.

40 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoquímicas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Salvo que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoquímicas de los compuestos descritos en el presente documento estén contempladas en esta divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces alquénicos y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que esta divulgación incluya isómeros geométricos tanto E como Z (por ejemplo, *cis* o *trans*). De forma análoga, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también pretenden quedar incluidas. La expresión "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un doble enlace alqueno. La expresión "isómero posicional" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como isómeros *ortho*, *meta* y *para* alrededor de un anillo de benceno.

55 El "exceso enantiomérico (ee)" se refiere al grado en que una muestra contiene un enantiómero en cantidades mayores que el otro. Por ejemplo, una mezcla racémica tiene un ee del 0 %, mientras que un solo enantiómero completamente puro tiene un ee del 100 %. En otro ejemplo, una muestra con un 70 % de un enantiómero y un 30 % del otro tiene un ee del 40 % (70 % - 30 %). Por ejemplo, si hay dos enantiómeros y sus porcentajes molares o en peso son R y S, entonces ee se puede calcular como: ee = [(R-S)/(R+S)] * 100 %. Por ejemplo, una mezcla racémica (R = S = 50 %) tiene un ee de 0 %, mientras que un único enantiómero completamente puro tiene un ee del 100 %. En otro ejemplo, una muestra con un 70 % de un enantiómero y un 30 % del otro tiene un ee del 40 % (70 % - 30 %). En algunas realizaciones, los enantiómeros desvelados en el presente documento tienen un exceso enantiomérico de al menos

el 50 %, al menos el 60%, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 %, al menos el 99,1 %, al menos el 99,2 %, al menos el 99,3 %, al menos el 99,4 %, al menos el 99,5 %, al menos el 99,6 %, al menos el 99,7 %, al menos el 99,8 % o al menos el 99,9 %.

5

"Amino" se refiere al radical -NH_2 .

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena de lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₅). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₃). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₄). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₃). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁₋₂). En otras realizaciones, un alquilo comprende de un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C₁). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅₋₁₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅₋₁₀). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅₋₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂₋₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₃₋₅). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclicolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).

"Arilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, contiene únicamente hidrógeno y carbono, de cinco a dieciocho átomos de carbono, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π cíclico, deslocalizado (4n+2) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillo del que se obtienen a partir de los grupos arilo incluye, pero no se limitan a, grupos, tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclicolalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicolalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquieno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquieno o alquenileno lineal o ramificada, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical hidrocarburo de cadena de lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y átomos de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono.

En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (en donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclitralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclitralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo) o heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O).R^a (en donde t es 1 o 2), -S(O).OR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O).R^a (en donde t es 1 o 2) y -S(O).N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclicolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroaralquilolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquileno o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquileno comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁₋₈). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁₋₅). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁₋₄). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁₋₃). En otras realizaciones, un alquileno comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₁₋₂). En otras realizaciones, un alquileno comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquileno C₁). En otras realizaciones, un alquileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₅₋₈). En otras realizaciones, un alquileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₂₋₅). En otras realizaciones, un alquileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquileno C₃₋₅). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)R^a (en donde t es 1 o 2) y -S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), carbociclicolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicolalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroaralilquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo).

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c\text{-arilo}$ en donde R^c es una cadena de alquíleno como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquíleno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^d\text{-arilo}$ en donde R^d es una cadena de alquenileno como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.

- 5 "Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^e\text{-arilo}$, en donde R^e es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.
- 10 "Carbociclico" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático estable, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillo condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclico comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclico comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclico está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclico puede ser saturado, (es decir, que contienen enlaces C-C únicos solamente) o insaturados (es decir, que contiene uno o más dobles o triples enlaces). Un radical carbociclico completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclico insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales de carbociclico policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclico" pretende incluir radicales carbociclico que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclicalalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicalalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b\text{-OR}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-R}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-OR}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-N(R}^a\text{)}_2$, $-R^b\text{-N(R}^a\text{)}_2$, $-R^b\text{-C(O)R}^a$, $-R^b\text{-C(O)OR}^a$, $-R^b\text{-C(O)N(R}^a\text{)}_2$, $-R^b\text{-O-R}^c\text{-C(O)N(R}^a\text{)}_2$, $-R^b\text{-N(R}^a\text{)C(O)OR}^a$, $-R^b\text{-N(R}^a\text{)C(O)R}^a$, $-R^b\text{-N(R}^a\text{)S(O)R}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-R^b\text{-S(O)R}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-R^b\text{-S(O)OR}^a$ (en donde t es 1 o 2) y $-R^b\text{-S(O)N(R}^a\text{)}_2$ (en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicalalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales de flúor, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte de alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, flúor o yodo.

- 50 "Heterociclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclico es un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos por puente. Los heteroátomos en el radical heterociclico pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, se cuaternizan opcionalmente. El radical heterociclico está parcial o totalmente saturado. El heterociclico puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de tales radicales heterociclico incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heterociclico" pretende incluir radicales heterociclico como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclicalalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicalalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b\text{-OR}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-R}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-OR}^a$, $-R^b\text{-OC(O)-N(R}^a\text{)}_2$, $-R^b\text{-N(R}^a\text{)}_2$

N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi, o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

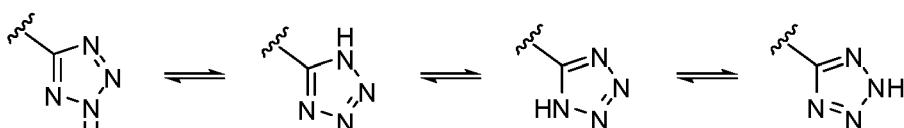
15 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c\text{-heterociclico}$ en donde R^c es una cadena de alquíleno como se ha definido anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquíleno del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquíleno. La parte de heterociclico del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclico.

20 "Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones π deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados o puenteados. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, se cuaternizan opcionalmente. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, 25 benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-30 ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 35 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, 40 oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, 45 quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclico 50 opcionalmente sustituido, carbociclicalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclicalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)R^a (en donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)OR^a (en donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)N(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2), en donde 55 cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heterociclicalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, metoxi o trifluorometilo), cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquíleno o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquíleno o alquenileno lineal o ramificada, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

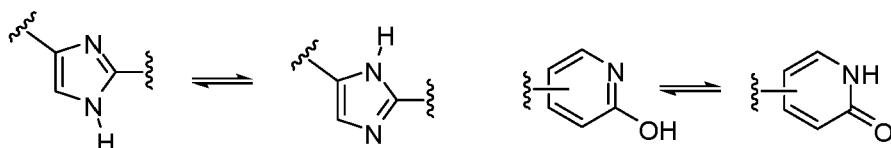
Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un desplazamiento de protón de un átomo de una

molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento pueden, en ciertas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:

5



10



15 "Opcional" u "opcionalmente" significa que un suceso o circunstancia descrito a continuación puede suceder o no y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

20 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en el presente documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Son sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

25 "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioidicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por lo tanto, las sales de ejemplo incluyen sulfatos, pirofosfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorbenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase,

40 por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Pueden prepararse sales de adición de ácidos de compuestos básicos poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con procedimientos y técnicas con las que está familiarizado un técnico experto.

45 "Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan

a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge *et al.*, citado anteriormente.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente divulgación contienen opcionalmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados con isótopos, tal como, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). La sustitución isotópica con ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I están todas contempladas. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen algunos o todos los átomos de ^1H reemplazados por átomos de ^2H . Los métodos de síntesis para compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que contienen deuterio son conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo no limitado únicamente, los siguientes métodos sintéticos.

"Grupo saliente" se define como un término que sería entendido por un experto en la materia; es decir, un grupo en un carbono donde, tras la reacción, se va a formar un nuevo enlace y el carbono pierde el grupo tras la formación del nuevo enlace. Un ejemplo típico que emplea un grupo saliente adecuado es una reacción de sustitución nucleófila, por ejemplo, en un carbono con hibridación sp^3 ($\text{S}_{\text{N}2}$ o $\text{S}_{\text{N}1}$), por ejemplo, en donde el grupo saliente es un haluro, como un bromuro, y el reactivo puede ser bromuro de bencilo. Otro ejemplo típico de tal reacción es una reacción de sustitución aromática nucleófila (SNAr). Otro ejemplo es una reacción de inserción (por ejemplo, por un metal de transición) en el enlace entre un compañero de reacción aromático que lleva un grupo saliente seguido de un acoplamiento reductor. "Grupo saliente" no se limita a tales restricciones mecánicas. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halógenos (flúor, cloro, bromo o yodo), aril o alquilsulfonatos opcionalmente sustituidos, fosfonatos, azidas y $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}$ en donde R es, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica identificarán fácilmente los grupos salientes adecuados para realizar una reacción deseada en diferentes condiciones de reacción. Características y ejemplos no limitantes de grupos salientes se pueden hallar, por ejemplo, en *Organic Chemistry*, 2^a ed., Francis Carey (1992), páginas 328-331; *Introduction to Organic Chemistry*, 2^a ed., Andrew Streitwieser y Clayton Heathcock (1981), páginas 169-171; y *Organic Chemistry*, 5^a Ed., John McMurry, Brooks/Cole Publishing (2000), páginas 398 y 408.

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que enmascaran, reducen o evitan la reactividad del grupo funcional cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula. Normalmente, un grupo protector puede retirarse selectivamente según se deseé durante el curso de una síntesis. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4^a Ed., Wiley Interscience (2006), y Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vol. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos funcionales que pueden tener un grupo protector incluyen, entre otros, grupos hidroxi, amino y carboxi. Los grupos protectores de amina representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo (Ac), trifluoroacetilo, bencilo (Bn), benzoilo (Bz), carbamato, benciloxicarbonilo ("CBZ"), p-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), *terc*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetsilsilil-etanosulfonilo ("SES"), grupos trílico y trílico sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmeloxicarbonilo ("FMOC"), p-metoxibencilo (PMB), tosilo (Ts) y similares.

"Solvato" puede incluir, pero no se limita a, un solvato que retiene una o más de las actividades y/o propiedades del compuesto y que no es indeseable. Ejemplos de solvatos incluyen, pero no se limitan a, un compuesto en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o combinaciones de los mismos.

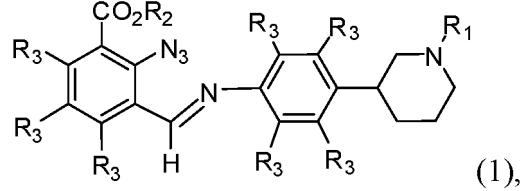
"Sal" puede incluir, pero no se limita a, sales que retienen una o más de las actividades y propiedades de los ácidos y bases libres y que no son indeseables. Ejemplos ilustrativos de sales incluyen, pero no se limitan a, sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos,

- 5 isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.
- 10 "Disolvente" puede incluir, pero no se limita a, disolventes no polares, apróticos polares y próticos polares. Ejemplos ilustrativos de disolventes no polares incluyen, pero no se limitan a, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo, éter dietílico y díclorometano (DCM). Ejemplos ilustrativos de disolventes apróticos polares incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, acetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), nitrometano y carbonato de propileno. Ejemplos ilustrativos de disolventes próticos polares incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, *n*-butanol, isopropanol (IPA), *n*-propanol, etanol, metanol, ácido acético y agua.
- 15 "Metal de transición" puede incluir, pero no se limita a, escandio, titanio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc, ítrio, circonio, niobio, molibdeno, tecncio, rutenio, rodio, paladio, plata, cadmio, hafnio, tántalo, wolframio, renio, osmio, iridio, platino, oro, mercurio, rutherfordio, dubnio, seaborgio, bohrio, hassio, meitnerio, ununnilio, unununio y ununbio.
- 20 "Ácido" se refiere a moléculas o iones capaces de donar un hidrógeno (protón o ion hidrógeno H⁺), o, como alternativa, capaz de formar un enlace covalente con un par de electrones (por ejemplo, un ácido de Lewis). Los ácidos pueden incluir, pero no se limitan a, ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos, ácidos carboxílicos halogenados, ácidos carboxílicos vinílicos y ácidos nucleicos. Los ejemplos ilustrativos de ácidos minerales incluyen, pero no se limitan a, haluros de hidrógeno y sus soluciones: ácido fluorhídrico (HF), ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido yodhídrico (HI); oxoácidos halógenos: ácido hipocloroso (HClO), ácido cloroso (HClO₂), ácido clórico (HClO₃), ácido perclórico (HClO₄) y análogos correspondientes para bromo y yodo, y ácido hipofluoroso (HFO); ácido sulfúrico (H₂SO₄); ácido fluorosulfúrico (HSO₃F); ácido nítrico (HNO₃); ácido fosfórico (H₃PO₄); ácido fluoroantimónico (HSbF₆); ácido fluorobórico (HBF₄); ácido hexafluorofosfórico (HPF₆); ácido crómico (H₂CrO₄); y ácido bórico (H₃BO₃). Los ejemplos ilustrativos de ácido sulfónicos incluyen, pero no se limitan a, ácido metanosulfónico (o ácido mesílico, CH₃SO₃H), ácido etanosulfónico (o ácido esílico, CH₃CH₂SO₃H), ácido bencenosulfónico (o ácido besílico, C₆H₅SO₃H), ácido *p*-toluenosulfónico (o ácido tosílico, CH₃C₆H₄SO₃H), ácido trifluorometanosulfónico (o ácido triflónico, CF₃SO₃H) y ácido poliestrenosulfónico (poliestireno sulfonado, [CH₂CH(C₆H₄)SO₃H]_n). Los ejemplos ilustrativos de ácidos carboxílicos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético (CH₃COOH), ácido cítrico (C₆H₈O₇), ácido fórmico (HCOOH), ácido glucónico (HOCH₂-(CHOH)₄-COOH), ácido láctico (CH₃-CHOH-COOH), ácido oxálico (HOOC-COOH) y ácido tartárico (HOOC-CHOH-CHOH-COOH). Los ejemplos ilustrativos de ácidos carboxílicos halogenados incluyen, pero no se limitan a, ácido fluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido dícloroacético y ácido tricloroacético. Los ejemplos ilustrativos de ácidos carboxílicos vinílicos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico. Los ejemplos ilustrativos de ácidos nucleicos incluyen, pero no se limitan a, ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN).
- 40 "Base" se refiere a moléculas o iones capaces de aceptar protones de un donante de protones y/o producir iones de hidróxido (OH⁻). Los ejemplos ilustrativos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio (Al(OH)₃), hidróxido de amonio (NH₄OH), hidróxido de arsénico (As(OH)₃), hidróxido de bario (Ba(OH)₂), hidróxido de berilio (Be(OH)₂), hidróxido de bismuto (III) (Bi(OH)₃), hidróxido de boro (B(OH)₃), hidróxido de cadmio (Cd(OH)₂), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), hidróxido de cerio (III) (Ce(OH)₃), hidróxido de cesio (CsOH), hidróxido de cromio (II) (Cr(OH)₂), hidróxido de cromio (III) (Cr(OH)₃), hidróxido de cromo (V) (Cr(OH)₅), hidróxido de cromo (VI) (Cr(OH)₆), hidróxido de coblato (II) (Co(OH)₂), hidróxido de cobalto (III) (Co(OH)₃), hidróxido de cobre (I) (CuOH), hidróxido de cobre (II) (Cu(OH)₂), hidróxido de galio (II) (Ga(OH)₂), hidróxido de galio (II) (Ga(OH)₃), hidróxido de oro (I) (AuOH), hidróxido de oro (III) (Au(OH)₃), hidróxido de indio (I) (InOH), hidróxido de indio (II) (In(OH)₂), hidróxido de indio (III) (In(OH)₃), hidróxido de iridio (III) (Ir(OH)₃), hidróxido de hierro (II) (Fe(OH)₂), hidróxido de hierro (III) (Fe(OH)₃), hidróxido de lantano (La(OH)₃), hidróxido de plomo (II) (Pb(OH)₂), hidróxido de plomo (IV) (Pb(OH)₄), hidróxido de litio (LiOH), hidróxido de magnesio (Mg(OH)₂), hidróxido de manganeso (II) (Mn(OH)₂), hidróxido de manganeso (III) (Mn(OH)₃), hidróxido de manganeso (IV) (Mn(OH)₄), hidróxido de manganeso (VII) (Mn(OH)₇), hidróxido de mercurio (I) (Hg₂(OH)₂), hidróxido de mercurio (II) (Hg(OH)₂), hidróxido de molibdeno (Mo(OH)₃), hidróxido de neodimio (Nd(OH)₃), oxo-hidróxido de níquel (NiOOH), hidróxido de níquel (II) (Ni(OH)₂), hidróxido de níquel (III) (Ni(OH)₃), hidróxido de niobio (Nb(OH)₃), hidróxido de osmio (IV) (Os(OH)₄), hidróxido de paladio (II) (Pd(OH)₂), hidróxido de paladio (IV) (Pd(OH)₄), hidróxido de platino (II) (Pt(OH)₂), hidróxido de platino (IV) (Pt(OH)₄), hidróxido de plutonio (IV) (Pu(OH)₄), hidróxido potásico (KOH), hidróxido de radio (Ra(OH)₂), hidróxido de rubidio (RbOH), hidróxido de rutenio (III) (Ru(OH)₃), hidróxido de escandio (Sc(OH)₃), hidróxido de silicio (Si(OH)₄), hidróxido de plata (AgOH), hidróxido sódico (NaOH), hidróxido de estrontio (Sr(OH)₂), hidróxido de tántalo (V) (Ta(OH)₅), hidróxido de tecncio (II) (Tc(OH)₂), hidróxido de tetrametilamonio (C₄H₁₂NOH), hidróxido de talio (I) (TlOH), hidróxido de talio (III) (Tl(OH)₃), hidróxido de torio (Th(OH)₄), hidróxido de estaño (II) (Sn(OH)₂), hidróxido de estaño (IV) (Sn(OH)₄), hidróxido de titanio (II) (Ti(OH)₂), hidróxido de titanio (III) (Ti(OH)₃), hidróxido de titanio (IV) (Ti(OH)₄), hidróxido de tungsteno (II) (W(OH)₂), hidróxido de uranilo ((UO₂)₂(OH)₄), hidróxido de vanadio (II) (V(OH)₂), hidróxido de vanadio (III) (V(OH)₃), hidróxido de vanadio (V) (V(OH)₅), hidróxido de iterbio (Yb(OH)₃), hidróxido de ítrio (Y(OH)₃), hidróxido de cinc (Zn(OH)₂) e hidróxido de circonio (Zr(OH)₄).

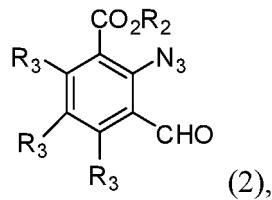
En ciertas realizaciones, los procesos descritos en el presente documento pueden tener lugar simultáneamente, en un orden secuencial como se describe en el presente documento o en cualquier orden posible del mismo.

- 5 En ciertas realizaciones del proceso, la temperatura de las reacciones desveladas se puede elegir para maximizar la velocidad de reacción a temperaturas más altas mientras se mantiene la actividad de la reacción para una síntesis eficiente. En ciertas realizaciones, se realiza una reacción a una temperatura de aproximadamente 5-150 °C, por ejemplo, aproximadamente el 5-150 °C, aproximadamente el 5-130 °C, aproximadamente el 5-110 °C, aproximadamente el 5-90 °C, aproximadamente el 5-70 °C, aproximadamente el 5-50 °C, aproximadamente el 5-30 °C, aproximadamente el 5-10 °C, aproximadamente el 10-150 °C, aproximadamente el 10-130 °C, aproximadamente el 10-110 °C, aproximadamente el 10-90 °C, aproximadamente el 10-70 °C, aproximadamente el 10-50 °C, aproximadamente el 10-30 °C, aproximadamente el 30-150 °C, aproximadamente el 30-130 °C, aproximadamente el 30-110 °C, aproximadamente el 30-90 °C, aproximadamente el 30-70 °C, aproximadamente el 30-50 °C, aproximadamente el 50-150 °C, aproximadamente el 50-130 °C, aproximadamente el 50-110 °C, aproximadamente el 50-90 °C, aproximadamente el 50-70 °C, aproximadamente el 70-150 °C, aproximadamente el 70-130 °C, aproximadamente el 70-110 °C, aproximadamente el 70-90 °C, aproximadamente el 90-150 °C, aproximadamente el 90-130 °C, aproximadamente el 90-110 °C, aproximadamente el 110-150 °C, aproximadamente 110-130 °C o aproximadamente 130-150 °C.
- 10
- 15
- 20 Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (1) y (4)

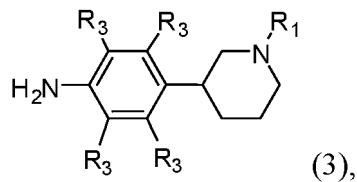
En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (1),



- 25 o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (2),



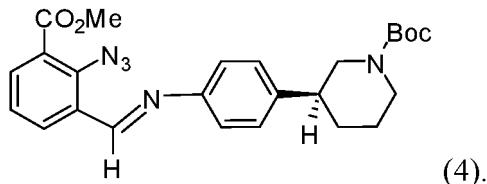
- 30 o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (3),



- 35 o una sal del mismo,
en donde:

R₁ es H o un grupo protector de amina;
R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y
cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo.

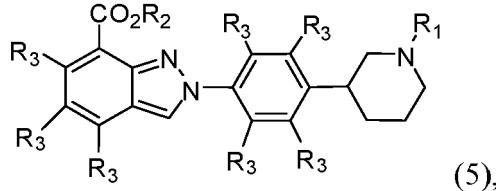
- 40 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (1) o una sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (4):



Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (5) y (6)

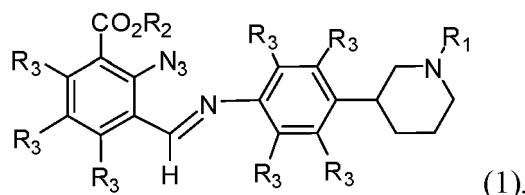
En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (5),

5



o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (1),

10

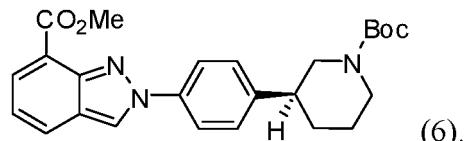
o una sal del mismo, con un catalizador,
en donde:

15

R₁ es H o un grupo protector de amina;
 R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y
 cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo.

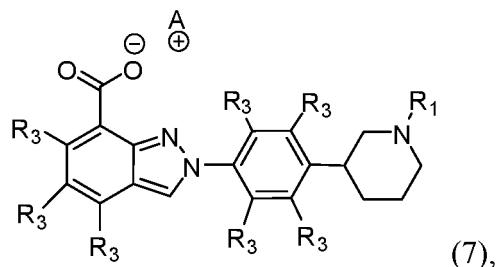
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (5) o una sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (6):

20



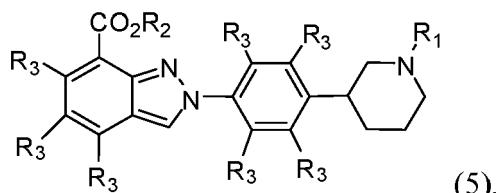
Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (7) y (8)

25 Se desvela en el presente documento un proceso para preparar una sal de Fórmula (7),



que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (5),

30

o una sal del mismo, con un hidróxido de metal,
en donde:

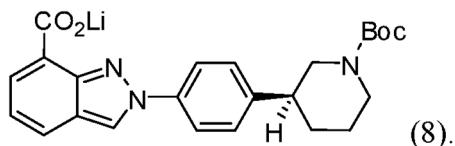
35

R₁ es H o un grupo protector de amina;
 R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo;
 cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y A es un catión.

- 5 En algunas realizaciones, el catión es un catión inorgánico o catión orgánico. En algunas realizaciones, el catión es un catión metálico. En algunas realizaciones, el catión metálico es un catión de metal alcalino. En algunas realizaciones, el catión de metal alcalino es catión de litio.

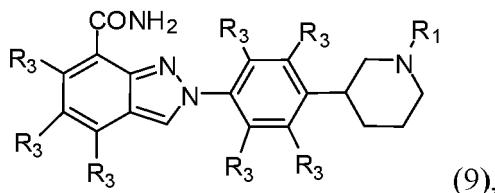
En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (7) tiene una estructura de Fórmula (8):

10



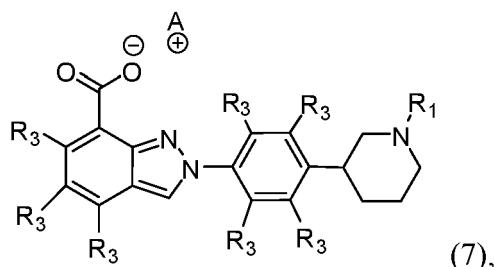
Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (9) y (10)

- 15 En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (9),



o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (7),

20



o una sal del mismo, con un reactivo de acoplamiento e hidróxido de amonio,
 en donde:

25

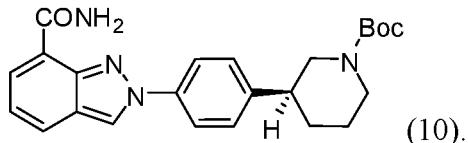
R₁ es H o un grupo protector de amina;
 R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y
 A es un catión.

30

En algunas realizaciones, el catión es un catión metálico. En algunas realizaciones, el catión metálico es un catión de metal alcalino. En algunas realizaciones, el catión de metal alcalino es catión de litio. En algunas realizaciones, el reactivo de acoplamiento es CDI.

35

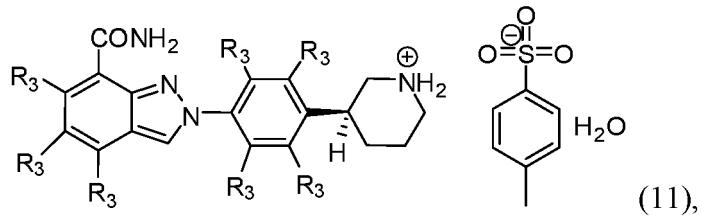
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (9) o una sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (10):



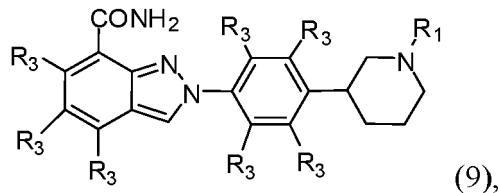
Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (11) y (12)

40

Se desvela en el presente documento un proceso para preparar una sal de Fórmula (11),



que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (9),



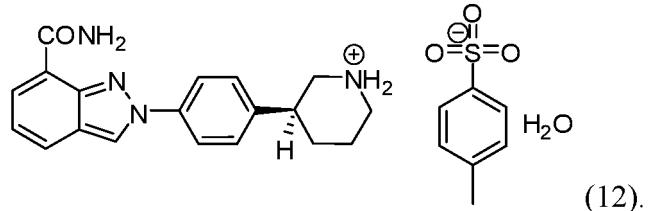
5

o una sal del mismo, con monohidrato de ácido *para*-toluenosulfónico (*p*TSA·H₂O), en donde:

- 10 R₁ es H o un grupo protector de amina;
 R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y
 cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo.

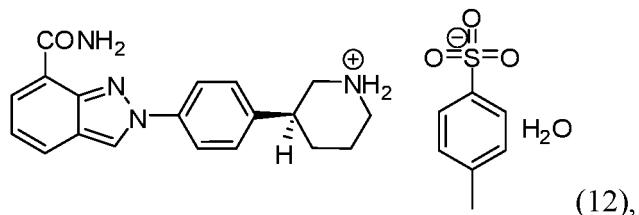
En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (11) tiene una estructura de Fórmula (12):

15



Proceso de preparación de monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido

- 20 En el presente documento se desvela un proceso para preparar un monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido de Fórmula (12),



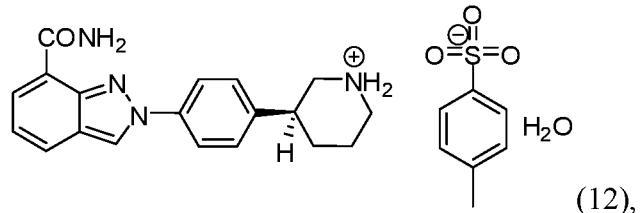
25 que comprende:

- a) poner en contacto una mezcla que comprende monohidrato de tosilato de (R)-niraparib y monohidrato de tosilato de (S)-niraparib con agua y un primer disolvente orgánico;
 b) separar el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib de la mezcla mediante filtración para formar un monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido; y
 c) poner en contacto el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido con un segundo disolvente orgánico, agua, o cualquier combinación de los mismos para formar una forma cristalina del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además moler en húmedo la forma cristalina del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido. En algunas realizaciones, el proceso comprende además el recocido del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enriquecido enantioméricamente mediante uno o más ciclos de temperatura.

5

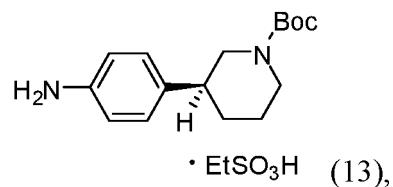
En el presente documento también se desvela un proceso para preparar un monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido de Fórmula (12),



10

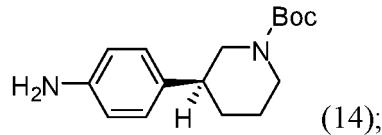
que comprende:

a) poner en contacto una sal de Fórmula (13),



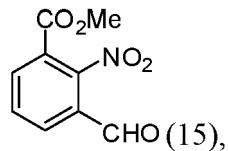
15

con hidróxido sódico y tolueno, para formar un compuesto de Fórmula (14),



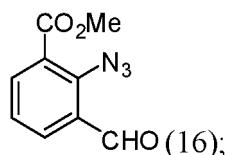
20

b) poner en contacto un compuesto de Fórmula (15),



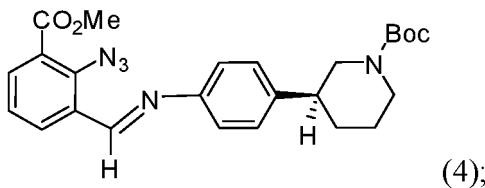
25

con azida sódica, acetato de etilo y DMSO, para formar un compuesto de Fórmula (16),



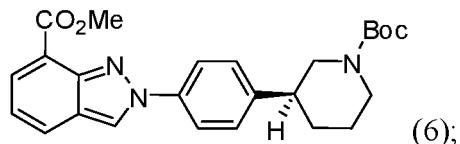
30

c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (14) con el compuesto de Fórmula (16) y TFA, para formar un compuesto de Fórmula (4),



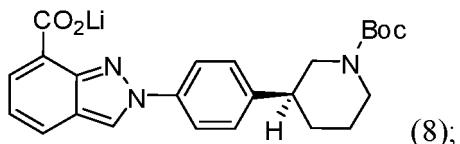
d) poner en contacto el compuesto de Fórmula (4) con trifluorometanosulfonato de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), THF y tolueno, para formar un compuesto de Fórmula (6),

5



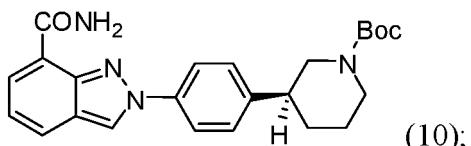
e) poner en contacto el compuesto de Fórmula (6) con hidróxido de litio y etanol, para formar una sal de Fórmula (8),

10



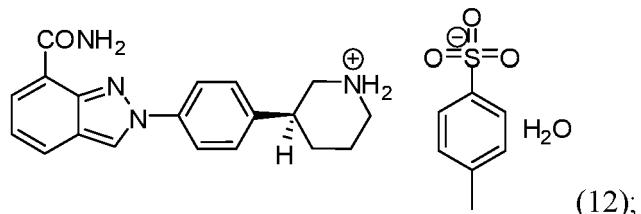
f) poner en contacto la sal de Fórmula (8) con CDI, TFA, N,N-dimetilformida (DMF) e hidróxido de amonio, para formar un compuesto de Fórmula (10),

15



g) poner en contacto el compuesto de Fórmula (10) con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico ($p\text{TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$) y THF, para formar monohidrato de tosilato de (S)-niraparib de Fórmula (12),

20



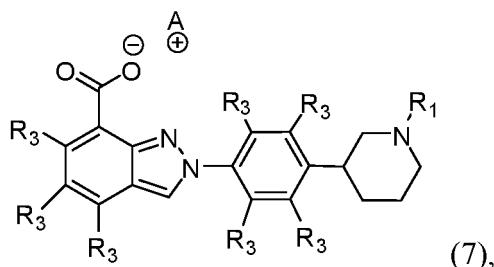
h) poner en contacto el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib de Fórmula (12) con acetonitrilo y agua, para formar una mezcla;

i) separar el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib de la mezcla por filtración, para formar un monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido; y
j) poner en contacto el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido con DMSO y agua, para formar una forma cristalina del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido.

30 En algunas realizaciones, el proceso comprende además moler en húmedo la forma cristalina del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido. En algunas realizaciones, el proceso comprende además recocer el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido usando uno o más ciclos de temperatura.

35 Sales de Fórmula (7) y (8)

Se desvela en el presente documento una sal de Fórmula (7),

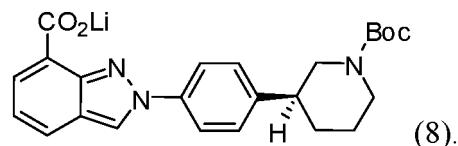


5 en donde:

R₁ es H o un grupo protector de amina;
cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y A es un catión.

10 En algunas realizaciones, el catión es un catión metálico. En algunas realizaciones, el catión metálico es un catión de metal alcalino. En algunas realizaciones, el catión de metal alcalino es catión de litio.

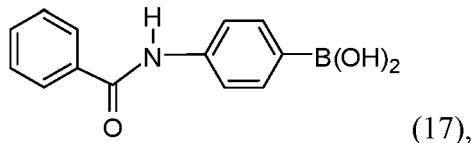
En algunas realizaciones, la sal de Fórmula (7) tiene una estructura de Fórmula (8):



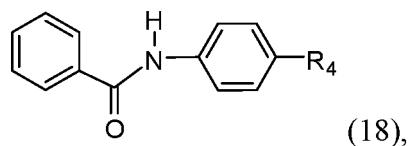
15

Proceso de **preparación** de un compuesto de Fórmula (17)

En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (17),
20



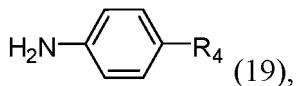
o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (18),



25

o una sal del mismo, con n-butillitio y borato de triisopropilo (B(Oi-Pr)₃), en donde R₄ es un grupo saliente. En algunas realizaciones, el proceso comprende además una reacción de hidrólisis.

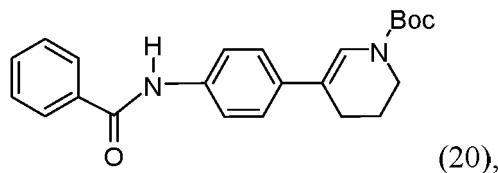
30 En algunas realizaciones, el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (19),



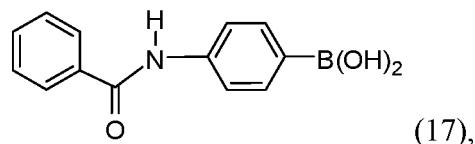
35 o una sal del mismo, con cloruro de benzoílo y un compuesto orgánico, para formar el compuesto de Fórmula (18) o una sal del mismo, en donde R₄ es un grupo saliente.

Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (20) y (26)

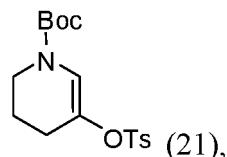
En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (20),



- 5 o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (17),

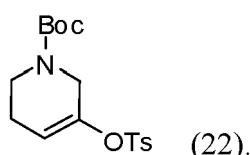


- 10 o una sal del mismo, con una sal de Fórmula (21),

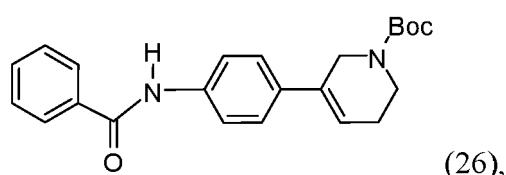


en presencia de un catalizador.

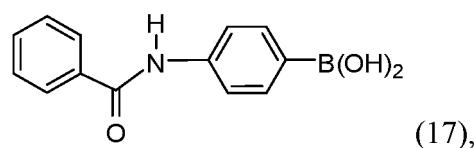
- 15 En algunas realizaciones, poner en contacto el compuesto de Fórmula (17) o la sal del mismo comprende además poner en contacto una sal de Fórmula (22),



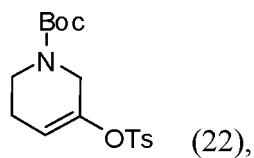
- 20 En el presente documento también se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (26),



- 25 o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (17),



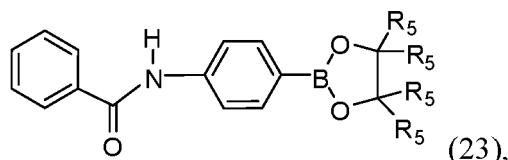
o una sal del mismo, con una sal de Fórmula (22),



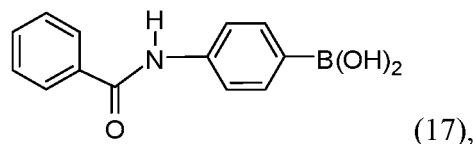
en presencia de un catalizador.

5 Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (23) y (24)

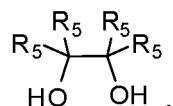
En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (23),



10 o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (17),

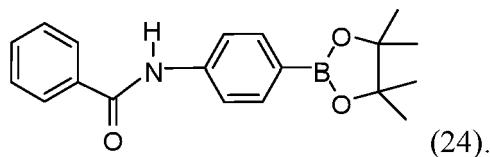


15 o una sal del mismo, con



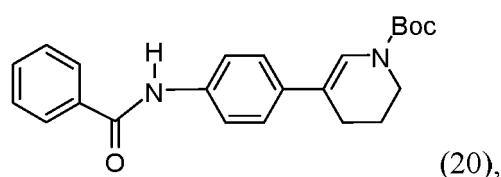
en donde cada R5 es independientemente H o alquilo C1-3.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (23) o una sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (24),

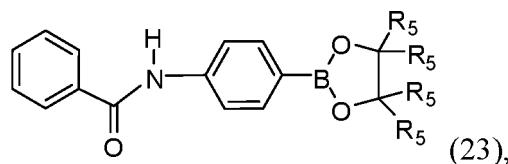


25 Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (20) y (26)

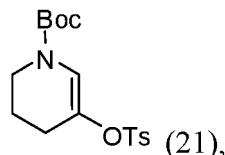
En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (20),



30 o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto el compuesto de Fórmula (23),



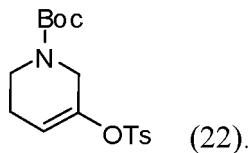
o la sal del mismo, con una sal de Fórmula (21),



5

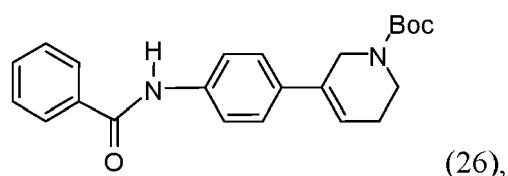
en presencia de un catalizador.

10 En algunas realizaciones, poner en contacto el compuesto de Fórmula (23) o una sal del mismo comprende además poner en contacto una sal de Fórmula (22),

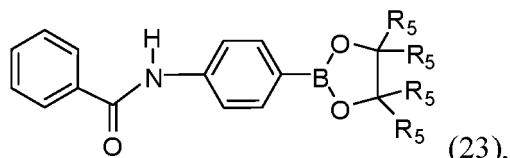


En el presente documento también se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (26),

15

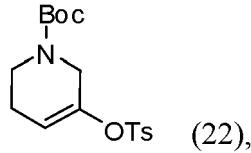


o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto el compuesto de Fórmula (23),



20

o la sal del mismo, con una sal de Fórmula (22),

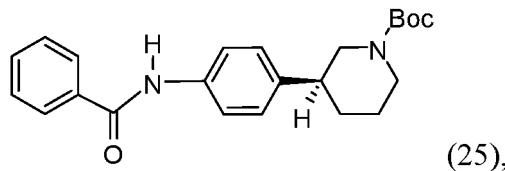


25

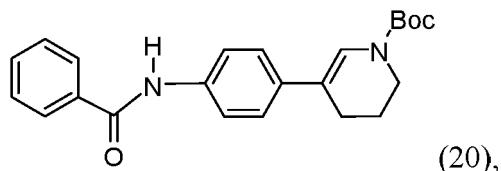
en presencia de un catalizador.

Proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (25)

30 En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (25),



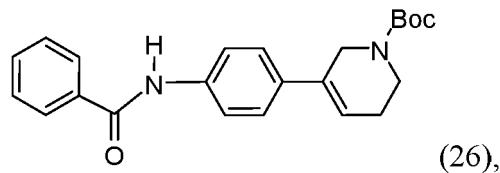
o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (20),



5

o una sal del mismo, con un ligando.

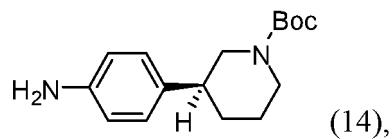
En algunas realizaciones, el proceso comprende además poner en contacto un compuesto de Fórmula (26),
10



o una sal del mismo, con el ligando.

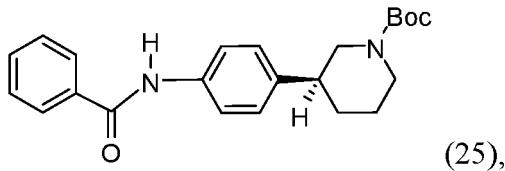
15 Proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (14)

En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (14),



20

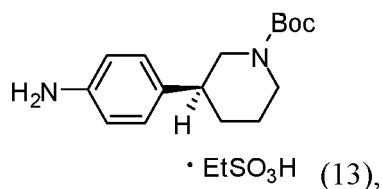
o una sal del mismo, que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (25),



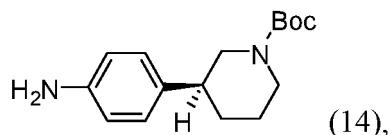
25 o una sal del mismo, con una base.

Proceso de preparación de una sal de Fórmula (13)

Se desvela en el presente documento un proceso para preparar una sal de Fórmula (13),
30



que comprende: poner en contacto un compuesto de Fórmula (14),



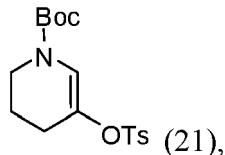
5

o una sal del mismo, con un ácido.

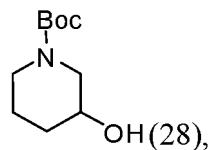
Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (21) y (22)

10

En el presente documento se desvela un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (21),

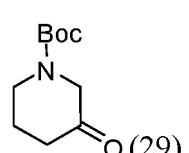


15 o una sal del mismo, que comprende: oxidar un compuesto de Fórmula (28),



20

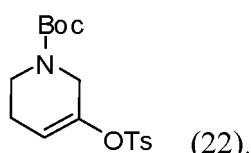
o una sal del mismo, con un agente oxidante, para formar un compuesto de Fórmula (29),



25

o una sal del mismo; y poner en contacto el compuesto de Fórmula (29) o una sal del mismo, con *p*-toluenosulfónico anhídrido. En algunas realizaciones, el agente oxidante es 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO).

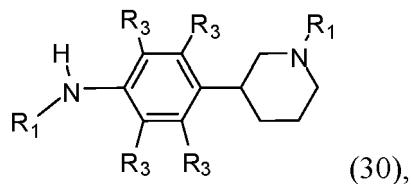
En algunas realizaciones, la puesta en contacto del compuesto de Fórmula (29) o la sal del mismo da como resultado la formación de una mezcla del compuesto de Fórmula (21) y el compuesto de Fórmula (22),



30

Proceso de preparación de compuestos de Fórmula (30) y (25)

Se desvela en el presente documento una composición de Fórmula (30),

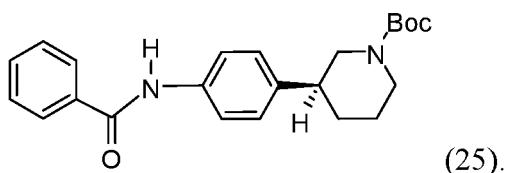


o una sal del mismo,

5 en donde:

cada R₁ es independientemente H o un grupo protector de amina; y
cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo.

10 En algunas realizaciones, el compuesto o sal del mismo tiene una estructura de Fórmula (25):



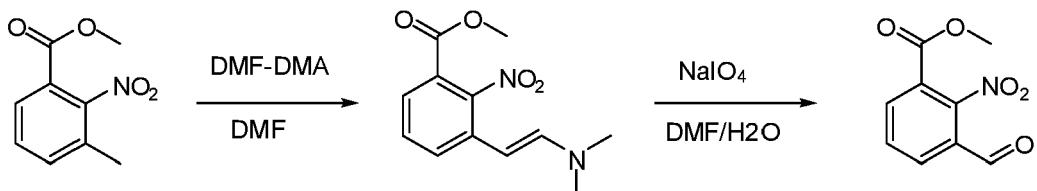
Ejemplos

15

Los siguientes ejemplos ilustran algunas realizaciones y aspectos de la invención. Será evidente para los expertos en la materia pertinente que se pueden realizar diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y similares sin alterar el espíritu o el alcance de la invención, y tales modificaciones y variaciones están abarcadas por la invención tal como se define en las reivindicaciones que siguen a continuación. La invención desvelada en el presente documento también 20 se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que de ninguna manera deben interpretarse como limitativos.

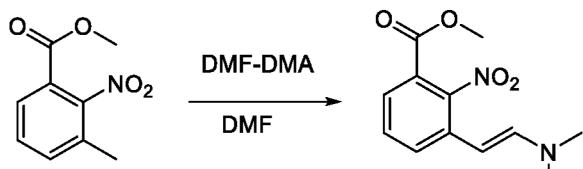
Ejemplo 1 - Síntesis de 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo (Aldehído A)

25 El Ejemplo 1 describe la síntesis del compuesto 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo (Aldehído A) (véase también la FIG. 1):



30 Se realizó una reacción en dos etapas para la síntesis del compuesto 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo.

Reacción 1.1: Síntesis de metil-3-(2-(dimetilamino)vinil)-2-nitrobenzoato



Fórmula química: C₉H₉NO₄
Peso molecular: 1195,17

metil-3-metil-2-nitrobenzoato

Fórmula química: C₁₂H₁₄N₂O₄
Peso molecular: 250,25

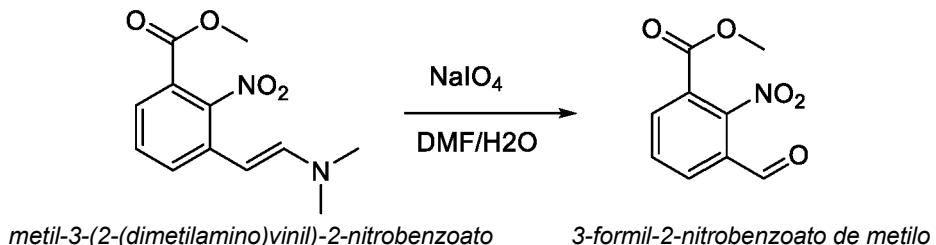
metil-3-(2-(dimetilamino)vinil)-2-nitrobenzoato

Se cargó un reactor limpio con dimetil formamida (DMF, 530 gramos) y metil-3-metil-2-nitrobenzoato (100,0 g, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó y se calentó a 130 °C en protección con nitrógeno. Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida-dimetil acetal (DMF-DMA, 130 g, equiv.) mientras se mantenía la temperatura a 130 °. La mezcla se agitó a 130 °C durante 16 horas y se tomaron muestras para completar la reacción. Cuando se completó, la mezcla

5 se enfrió a 5 °C y se agitó durante 2 horas. El producto se aisló por filtración y se lavó con agua (5 x 130 ml). La torta húmeda (83,3 g, 65 %) se usó directamente para la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,58 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,88 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H) 3,891 (s, 3H), 2,875 (s, 6H).

Reacción 1.2: Síntesis de 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo

10



Se cargó un reactor seco, limpio con DMF (525 g) y el intermedio en bruto (83,3 g, 330 mmol, 1,0 equiv.) obtenido en la etapa anterior. La mezcla se agitó a 33 °C hasta que se disolvieron todos los sólidos. La solución transparente se retiró y se embotelló. Se cargó agua desionizada (640 g) en el reactor y la temperatura se ajustó a 30 °C. Se añadió

15 peryodato sódico sólido (NaIO₄, 149,9 g, 2,1 equiv.) y se ajustó la temperatura a 45 °C. La solución del intermedio de enamina en DMF se cargó en un embudo de goteo superior y se añadió lentamente al peryodato sódico acuoso agitado. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (933 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 35 °C. La mezcla trifásica se filtró. El filtrado se transfirió a un reactor

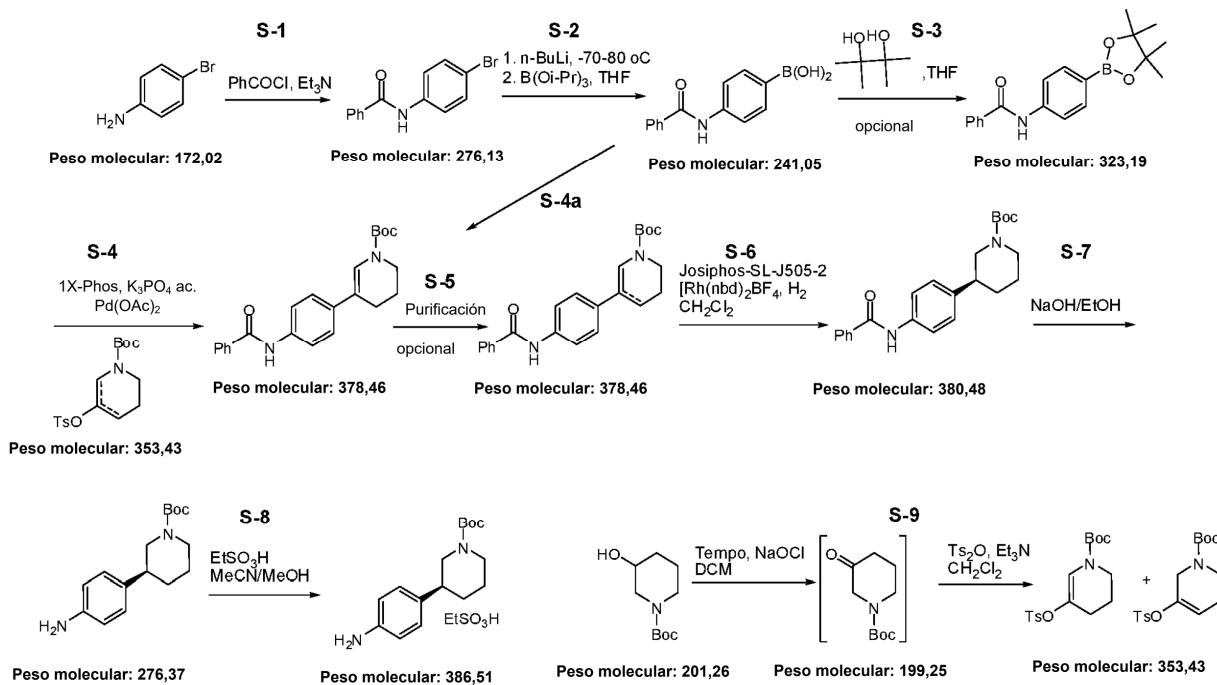
20 limpio. Los sólidos filtrados se suspendieron con acetato de etilo, la mezcla se filtró y el filtrado de acetato de etilo se combinó con el filtrado inicial. Los filtrados combinados se agitaron durante 30 minutos a 35 °C. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se mezcló con acetato de etilo (225 g), se enfrió a 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos que se formaron se retiraron por filtración. Las capas se separaron y el proceso se repitió. La solución orgánica resultante se lavó dos veces con una solución acuosa de cloruro sódico (350 kg, NaCl al 1,5 %). La solución orgánica final dio negativo al papel de yoduro de almidón. La

25 solución orgánica se mezcló con carbón activado (20 g) y se agitó durante 6 horas a 75 °C. La mezcla se enfrió a 45 °C y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado de acetato de etilo se concentró a presión reducida (< 40 °C) hasta un volumen final entre 125 y 167 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 6 horas. El producto se aisló

30 por filtración y se secó al vacío a 25 °C proporcionado el Aldehído A en forma de un sólido de color amarillo claro transparente (56,6 g, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 9,95 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo 2 - Síntesis de etanosulfonato de (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)benzenaminio (sal de anilin ESA)

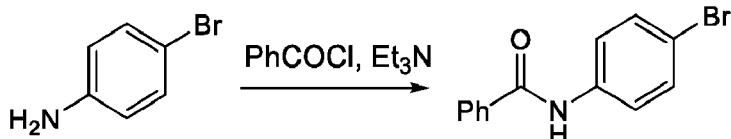
35 El Ejemplo 2 describe la síntesis del etanosulfonato de compuesto (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)benzenaminio (sal de anilin ESA) (véase también la FIG. 2):



Se realizó una reacción de múltiples etapas para la síntesis del compuesto etanosulfonato de (S)-4-(1-(tert-butoxycarbonil)piperidin-3-il)benzenaminio (sal de anilina ESA).

5

Reacción S-1: Síntesis de N-(4-bromofenil)benzamida



10

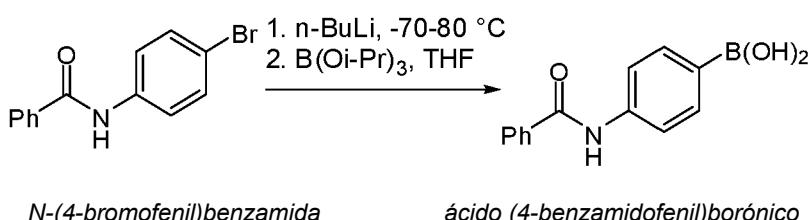
4-Bromoanilina

N-(4-bromofenil)benzamida

Se cargó 4-bromoanilina (100 g, 581 mmol, 1,0 equiv.) a un reactor limpio. Se añadió tetrahidrofurano (THF, 410 ml) y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente. Se añadió trietilamina (TEA, 60 g, 593 mmol, 1,02 equiv.) y la mezcla se enfrió a aproximadamente -5 °C. Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (80 g, 569 mmol, 0,98 equiv.) mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 0 °C. Despues, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió lentamente, gota a gota agua (1000 g) a gota a temperatura ambiente. Despues de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, el producto sólido en bruto se aisló por filtración y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 200 ml). La torta húmeda se aisló y se secó al vacío a NMT 50 °C durante 40 horas para proporcionar 156 g (97 %) de N-(4-bromofenil)benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) 10,383 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,5, 2H), 7,79 (d, J = 8,5, 2H), 7,61-7,52 (m, 5H); RMN 13C (DMSO-d6, 100,61 MHz) 166,136, 139,063, 135,191, 132,173, 131,896, 128,884, 128,155, 122,687, 115,797; HRMS m/z: [M + H]⁺ Calc. para C₁₃H₁₁BrNO 276,0019; Encontrado 276,0025.

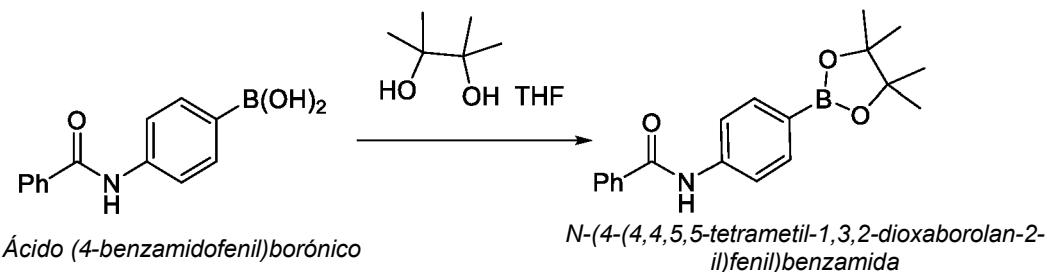
Reacción S-2: Síntesis de ácido (4-benzamidofenil)borónico

25



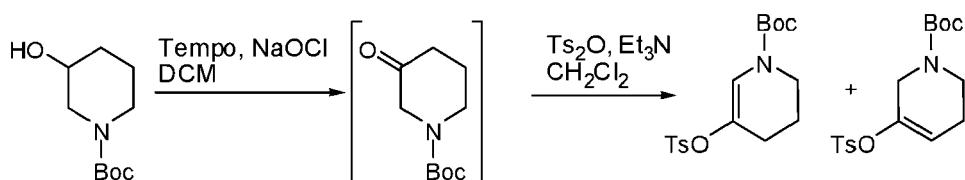
Se cargó un reactor con N-(4-bromofenil)benzamida (100 g, 362 mmol, 1,0 equiv.) y THF (2090 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 25 °C hasta que los sólidos se disolvieron y después se enfriaron a aproximadamente -85 - -70 °C. Se cargó un reactor separado con 2,5 *n*-butillitio en hexano (104 g, 375 mmol, 1,0 equiv.) que se añadió lentamente a la solución de bromoanilina en THF mientras se mantenía la temperatura interna entre -85 y -70 °C. La mezcla resultante se agitó a -85 °C y -70 °C durante 30 minutos adicionales. Una segunda porción de 2,5*n*-butillitio en hexano (149 g, 538 mmol, 1,5 equiv.) manteniendo la temperatura interna entre -85 y -70 °C. después de completarse la adición, la mezcla se agitó a aproximadamente -85- -70 °C durante aproximadamente 30 minutos y se añadió lentamente borato de triisopropilo (270 g, 1,4 mol, 4,0 equiv.) mientras se mantenía la temperatura a -85 - -70 °C. Después, la mezcla se agitó a -85 - -70 °C hasta que la reacción se completó. Se añadió ácido acético (200 g, 3,3 mol, 9,1 equiv.) mientras se mantenía la temperatura entre -10 y 10 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas (pH aprox. 5) y se concentró a (550 ml, 5,5 V) a presión reducida (a aproximadamente 45 °C). La temperatura de la mezcla se ajustó a 20 °C y se añadió agua (1050 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a 20 °C y el producto sólido en bruto resultante se aisló por filtración. El producto en bruto (ca 146 g) se cargó a un reactor junto con agua (650 g) y metil *t*-Butil éter (MTBE, 450 g). La suspensión se agitó a 20 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se filtró y el sólido resultante se lavó sucesivamente con agua y MTBE. La torta de filtro se secó al vacío durante 48 h a aproximadamente 55 °C para proporcionar 80 g (92%) del ácido borónico deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 10,251 (s 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2, 4H), 7,74 (d, *J* = 3,2, 4H), 7,58 - 7,54 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100,61 MHz); 166,085, 141,309, 135,461, 135,184, 132,042, 128,855, 128,141, 119,508; HRMS m/z: [M + H]⁺ Calc. para C₁₃H₁₃BNO₃ 241.1019; Encontrado 241.1015.

Reacción S-3 (etapa opcional): Síntesis de *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida



25 Un reactor se cargó con THF (720 g) seguido del intermedio de ácido borónico (ácido (4-benzamidofenil)borónico) (100 g, 1,0 equiv.) y pinacol (60 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó y se calentó a 65 °C durante 4 horas. La mezcla se calentó a 75 °C y se concentró a 4,0 volúmenes (V) a presión atmosférica. La mezcla se enfrió a 50 °C y se concentró a 2,0 V a presión reducida a aproximadamente 50 °C. Se añadió lentamente n-heptano (1030 ml) manteniendo la temperatura a 50 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 50 °C, se enfrió a 5 °C durante 2 horas y se agitó a 5 °C durante 6 horas. El producto se aisló por filtración y se lavó con n-heptano. La torta de filtro se secó al vacío a 45 °C
 30 proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (139 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,89 (d, J = 7 Hz, 3H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7 Hz, J = 8 Hz, 2H), 1,374 (s, 12H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100,61 MHz); 166,201, 142,541, 135,607, 135,301, 132,144, 128,863, 128,192, 119,741, 83,948, 25,173; HRMS m/z: [M + H]⁺ Calc. para C₁₉H₂₂BNO₃ 323,1802; Encontrado 323,1798.

Reacción S-9: Síntesis de 5-(tosiloxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo y 5-(tosiloxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



Peso molecular: 201.26

Peso molecular: 199.25

Peso molecular: 353.43

1-Boc-3-hidroxipiperidina

3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

**5-(tosiloxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de
terc-butilo y 5-(tosiloxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-
carboxilato de terc-butilo**

40 Un reactor limpio se cargó con DCM (800 g) y la 1-Boc-3-hidroxipiperidina (100 g, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (500 g) y la mezcla se agitó a 0 °C. Se añadió bromuro potásico sólido (2 g, 0,03 equiv.) mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 5 °C. Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO, 100 mg, 0,001 equiv.) y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos a

0 °C. Se añadió lentamente hipoclorito sódico acuoso (10 %, 450 g, 1,2 equiv.) durante 5 horas a 0 °C. Después de que la adición se completase, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió sulfito sódico acuoso (20 % 490 g, 1,6 equiv.) durante 1 hora a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 40 minutos a 0 °C y se reposó y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (500 g) a 0 °C y las fases orgánicas combinadas se lavaron

5 con agua (500 g) a 0 °C. Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró a 450 ml por destilación al vacío a aproximadamente 25 °C seguido de la adición de DCM (670 ml). Esta solución se enfrió y se usó directamente para la siguiente etapa.

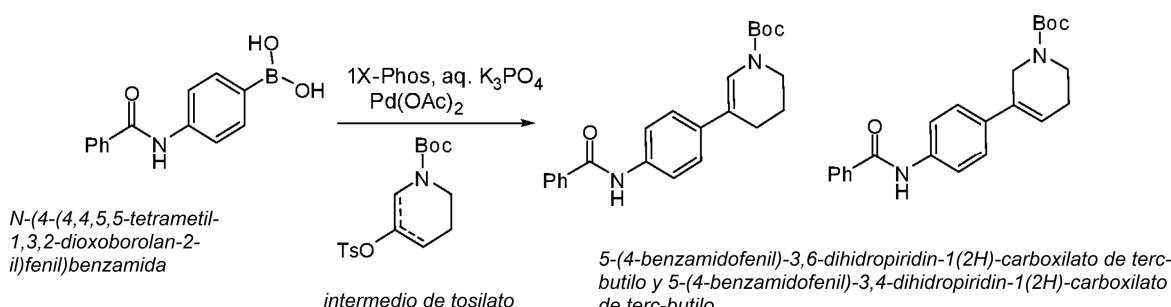
La mezcla preparada anteriormente se enfrió y se añadió DCM (670 g). Se añadió lentamente p-tolueno sulfónico anhídrido (180 g, 1,1 equiv.) a 0 °C seguido de trimetilamina (TEA 95 g, 1,9 equiv.), también a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de calentarse a 25 °C, la mezcla se agitó durante 14 horas. Después, la mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió agua (530 g) durante 1 hora a 5 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a 5 °C. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (300 g). La fase orgánica se trató con carbón activado (10 g)

10 en DCM (40 g). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice (5 g). El filtrado se lavó dos veces con agua (310 g) y se concentró a 250 ml por destilación al vacío a aproximadamente 50 °C. Se añadió alcohol isopropílico (430 g) y la mezcla se concentró a 250 ml al vacío a aproximadamente 50 °C. La temperatura se ajustó a 50 °C y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente. Se añadió lentamente agua (290 g) durante 3 horas a 50 °C, la mezcla se agitó a 50 °C durante 90

15 minutos y después se enfrió a 15 °C durante 6 horas y se mantuvo así durante 6 horas adicionales. El producto en bruto se aisló por filtración y la torta de filtro se lavó con IPA/Agua (1:2 p/p, 10 g). La torta húmeda se devolvió al reactor y se suspendió con 220 ml de una mezcla de IPA/Agua (1:2 p/p) durante 30 minutos a 15 °C. El producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con IPA/Aqua (1:2 p/p, 10 g) y se secó al vacío a 45 °C para proporcionar el producto deseado (134,8 g, 77%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,82 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,75 (s, 0,3H), 6,48 (s, 0,7H), 3,42 (t, J = 5,6, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,81 (t, J = 5,6, 2H), 1,40 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100,61 MHz) 151,560,

20 145,086,133,004, 132,362, 129,847, 129,723, 128,534, 128,359, 121,199, 120,654, 81,243, 41,761, 40,580, 28,352, 25 28,134, 25,290, 21,710, 21,134, 20,828; HRMS m/z: [M + NH₄]⁺ Calc. para C₁₇H₂₇N₂O₅S 371,1635; Encontrado 371,1632.

30 **Reacción S-4: Síntesis de 5-(4-benzamidofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo y 5-(4-benzamidofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**



35 Un reactor se cargó con el intermediario de tosilato (5-(tosiloxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo y 5-(tosiloxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo, 112 g, 317 mmol, 1,00 equiv.) y THF (884 ml). La temperatura de la mezcla se ajustó a 20 °C y se añadió el derivado de ácido borónico (80,0 g, 332 mmol, 1,05 equiv.), seguido de una solución acuosa de fosfato potásico (30 %, 571 g). Se añadió XPhos (680 mg, 0,005 equiv.) y la mezcla de reacción se desoxigenó mediante cinco ciclos de vacío/purga con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (224 mg, 0,004 equiv.) seguido de ciclos adicionales de vacío/purga con nitrógeno. La mezcla se agitó y se mantuvo a 65 °C

40 durante 10 horas. Después de ajustarse la temperatura a 25 °C, las fases se dividieron y la fase orgánica se concentró a aproximadamente 250 ml al vacío seguido de la adición de DCM (1050 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y después se filtró a través de la ayuda del filtro, tierra de diatomeas. El filtrado se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se trató con carbón activado (18 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas y se filtró a través de tierra de diatomeas para proporcionar una solución transparente.

45 La solución se concentró a aproximadamente 300 ml a presión reducida (temperatura interna < 50 °C). Se añadió 2-Me THF (440 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida ((temperatura interna < 50 °C). Se añadió *n*-heptano (1450 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 horas a 45 °C y después a aproximadamente 15 °C. El producto se aisló por filtración y la torta de filtro se lavó con una mezcla de 2-MeTHF/*n*-Heptano (1:3 v/v) seguido de *n*-Heptano. El producto húmedo se secó al vacío de 40 a 60 °C para proporcionar 92 g (86,2 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,20 (s a, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,64-7,33 (mm, 8H), 6,19 (s a, 0,13H), 4,23 (s a, 0,27H), 3,58 (m, 2H), 2,44 (s a, 2H), 1,97 (s a, 2H), 1,55 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100,61 MHz) 165,822, 165,742, 155,024, 152,960, 152,443,

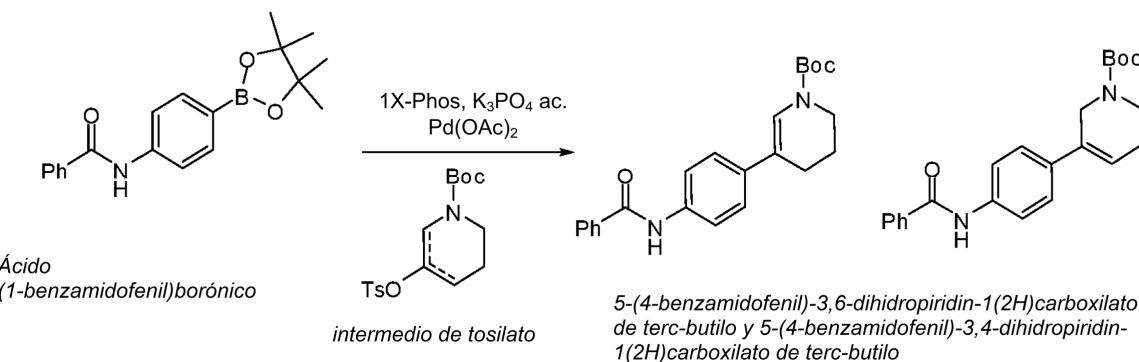
50 136,081, 135,046, 131,735, 128,717, 127,076, 125,560, 124,867, 124,0634, 122,847, 122,505, 120,383, 120,281, 115,818, 81,054, 80,893, 42,293, 41,265, 28,527, 28,367, 24,174, 23,788, 21,710; HRMS m/z: [M + H]⁺ Calc. para C₂₃H₂₇N₂O₃ 379,2016; Encontrado 379,2016.

Además, se probaron algunas bases, disolventes y ligandos diferentes (por ejemplo, ligandos de fosfina) y el resultado se muestra a continuación:

% de prod.	Base	Disolvente	Ligando	
88,4	Cs ₂ CO ₃	N,N-dimetilformida (DMF)	X-Phos	
87,2	K ₃ PO ₄	DMF	X-Phos	
86,9	Cs ₂ CO ₃	t-butanol	X-Phos	
86,2	Cs ₂ CO ₃	DMF	xantphos	
85,9	K ₃ PO ₄	DMF	Davephos	
85,9	K ₃ PO ₄	t-butanol	Davephos	
84,9	K ₃ PO ₄	Dimetoxietano (DME)	Davephos	
83,5	K ₃ PO ₄	t-butanol	X-Phos	
82,1	K ₃ PO ₄	DME	X-Phos	
81,2	K ₃ PO ₄	DME	JohnPhos	
81,2	Cs ₂ CO ₃	DME	Davephos	
80,2	Cs ₂ CO ₃	acetonitrilo	xantphos	
Notas:				
1) % de producto = 100*producto /(todos los picos principales en trazas de CL), porcentaje de área de CL				
2) 5 mg de tosilato, ácido borónico a tosilato 1,3:1, 4 % mol Pd(OAc) ₂ , Ligando/Pd = 1,25 para xantphos, 2,0 para X-Phos, 2,0 equiv de base rel. a ácido borónico, 200 ul de disolvente, 90 °C 18 h.				
3) El disolvente contiene agua al 25 %				

5

Reacción S-4a: Síntesis de 5-(4-benzamidofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo y 5-(4-benzamidofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



10

Un reactor se cargó con THF (639 ml) y el intermedio de tosilato (5-(tosiloxi)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo y 5-(tosiloxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo) (100 g, 284 mmol, 1,00 equiv.) y el intermedio de pinacol borano (96 g, 297 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla se agitó y la temperatura se ajustó a 20 °C. Se preparó recientemente una solución de fosfato potásico (192 g) en agua (360 ml) y se añadió gota a gota. Se añadió XPhos (640 mg, 0,005 equiv.) y la mezcla de reacción se desoxigenó mediante ciclos de vacío/purga con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (250 mg, 0,004 equiv.) seguido de la realización de más ciclos de vacío/purga con nitrógeno. La mezcla se calentó a 65 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 horas. La temperatura se ajustó a 25 °C y las fases se dividieron. La fase orgánica se concentró a aproximadamente 300 ml al vacío seguido de la adición de DCM (1011 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y después se filtró

15

a través de la ayuda de filtro (tierra de diatomeas). El filtrado se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se trató con carbón activado (15 g) a 25 °C durante 2 horas y se cargó tierra de diatomeas como ayuda de filtro. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM. La solución se concentró a presión reducida a aproximadamente 50 °C. Se añadió 2-Me-THF (550 ml) y la mezcla se concentró a 350 ml a presión reducida a aproximadamente 50 °C. Se añadió n-heptano (850 ml) a 45 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 45 °C y se enfrió a 15 °C durante 4-6 horas. El producto se aisló por filtración y la torta de filtro se lavó con una mezcla de 2-MeTHF/n-heptano (1:3 v/v, 200 g) seguido

20

25

a través de la ayuda de filtro (tierra de diatomeas). El filtrado se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se trató con carbón activado (15 g) a 25 °C durante 2 horas y se cargó tierra de diatomeas como ayuda de filtro. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM. La solución se concentró a presión reducida a aproximadamente 50 °C. Se añadió 2-Me-THF (550 ml) y la mezcla se concentró a 350 ml a presión reducida a aproximadamente 50 °C. Se añadió n-heptano (850 ml) a 45 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 45 °C y se enfrió a 15 °C durante 4-6 horas. El producto se aisló por filtración y la torta de filtro se lavó con una mezcla de 2-MeTHF/n-heptano (1:3 v/v, 200 g) seguido

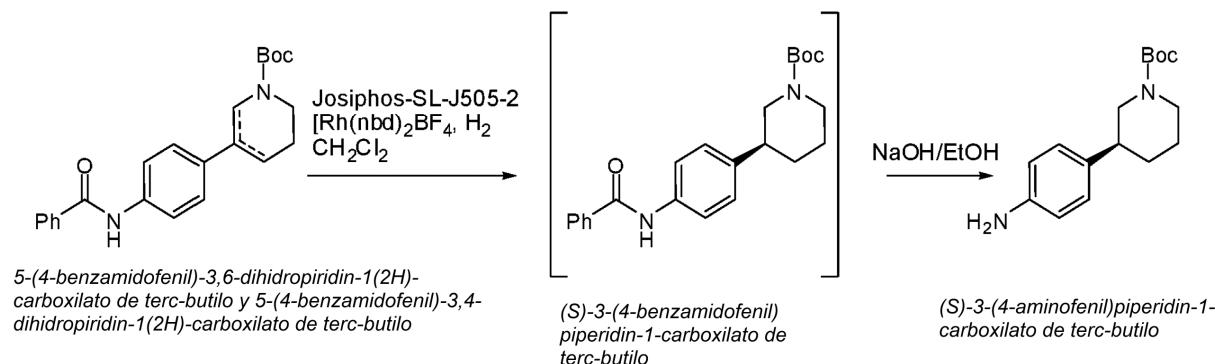
de n-heptano (300 g). El producto húmedo se secó al vacío de 40 a 60 °C para proporcionar 98,8 g (91 %) de producto. Véase los datos anteriores para la caracterización.

5 **Reacción S-5 (opcional): Purificación de 5-(4-benzamidofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y 5-(4-benzamidofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

El derivado de anilina insaturado en bruto (5-(4-benzamidofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y 5-(4-benzamidofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, 100 g) se cargó a un reactor seguido de acetonitrilo (ACN, 316 g). La mezcla se agitó durante una hora a 75 °C seguido de la adición de acetonitrilo (143 ml).

10 Se añadió lentamente agua (291 g) a 75 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 75 °C y después se enfrió lentamente a 4 °C durante 6 horas y se mantuvo a 4 °C durante un adicional de 5 horas. El producto se aisló por filtración y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo:agua (2:1, 75 g) seguido de agua (100 g). La torta húmeda se secó al vacío durante 48 horas a 45 °C para proporcionar el producto purificado (96,0 g, 96%).

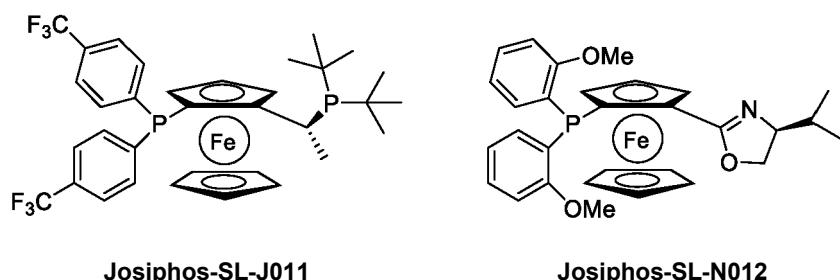
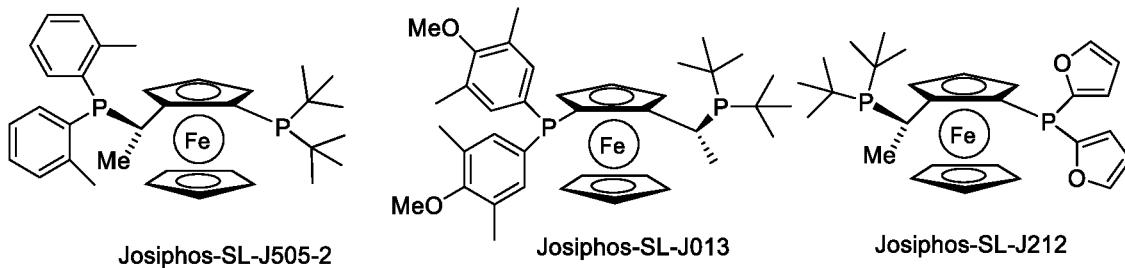
15 **Reacción S-6 y S-7: Síntesis de (S)-3-(4-benzamidofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



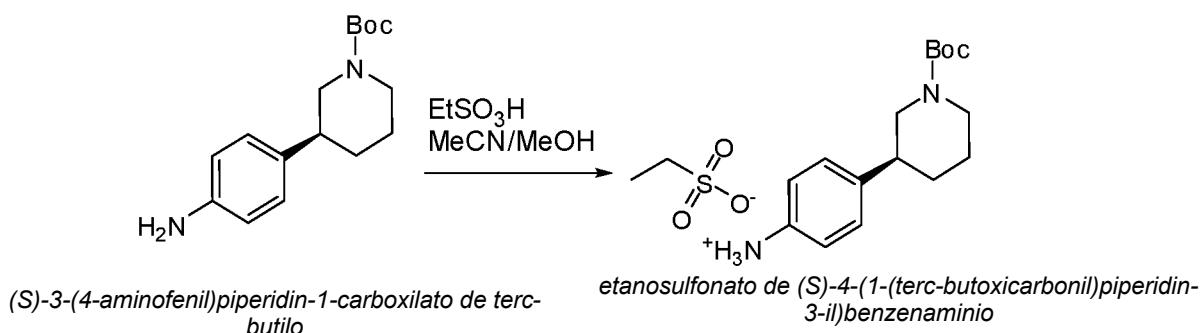
20 Un reactor de hidrogenación se cargó con la anilina insaturada (5-(4-benzamidofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y 5-(4-benzamidofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, 100 g), Josiphos-SL-J505-2 (770 mg), catalizador de Rh(nbd)2BF4 (500 mg) y DCM (320 g). La mezcla se desgasificó mediante sucesivos ciclos de vacío/relleno de nitrógeno. La mezcla se saturó con gas hidrógeno mediante sucesivos ciclos de vacío/presurizaciones de hidrógeno a 1,55 MPa (224 psi). La temperatura de la mezcla se calentó a 40 °C y la mezcla se agitó durante 19 horas a 1,55 MPa (224 psi) de presión de hidrógeno. La mezcla se enfrió a 20 °C, se desgasificó mediante cinco ciclos sucesivos de vacío/relleno de nitrógeno. Si la reacción estaba incompleta, se realizaba otro ciclo de hidrogenación. Una vez finalizada la reacción, se añadió DCM (231 g) y la mezcla se filtró para retirar el catalizador. La torta de filtro se aclaró con DCM (58 g) y el filtrado se concentró al vacío a 210 ml a aproximadamente 55 °C. Se añadió etanol (350 ml) y la mezcla se concentró al vacío a 420 ml a aproximadamente 55 °C y se repitió dos veces más. Se añadió etanol (115 ml) junto con hidróxido sódico acuoso (30 %, 347 g). La mezcla se calentó a 80 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a 15 °C y se añadió agua (996 g). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1,5 horas y el producto se aisló por filtración. La torta de filtro se lavó con agua y la torta húmeda se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el producto (71 g, 96 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), 7,02 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,135 (s a, 2H), 3,601 (s, 2H), 2,69-2,557 (m, 3H), 1,74, (m, 1H), 1,611 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,529 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100,61 MHz); 154,892, 144,947, 133,667, 127,893, 115,206, 51,017, 44,243, 43,861, 41,703, 31,947, 28,710, 28,520, 25,611; HRMS m/z: [M +H]⁺ Calc. para C₁₂H₁₇N₂O₂ 221,1285; Encontrado 221,1282.

Además, se probaron algunos ligandos y disolventes quirales más y el resultado se muestra a continuación:

Elemento	Ligando	Disolvente	Conversión (%)	EE (%)
1	Josiphos-SL-J505-2	CH ₂ Cl ₂	> 99	79
2	Josiphos-SL-J013	Me-THF	12	73
3	Josiphos-SL-J212	Me-THF	36	82
4	Josiphos-SL-J011	Me-THF	<5	No detectado
5	Josiphos-SL-N012	MeOH	90	60



Reacción S-8: Síntesis de etanosulfonato de (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)benzenaminio

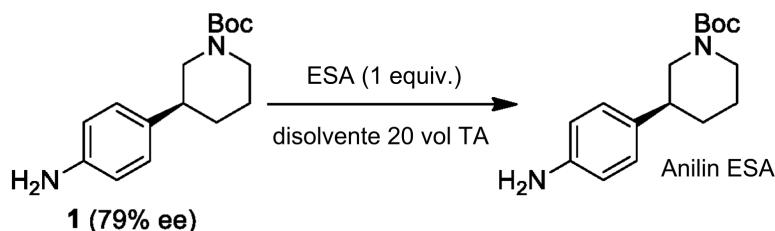


- 10 Un reactor se cargó con (S)-3-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 g, 362 mmol, 1,0 equiv.) y acetonitrilo (959 g). La temperatura se ajustó a 25 °C y se añadió celulosa microcristalina (10 g). La mezcla se agitó durante 1,5 horas y se filtró. La torta de filtro se aclaró con acetonitrilo (489 g). El filtrado se enfrió a 0 °C y se añadió metanol (126 g). Se preparó una solución de etano ácido sulfónico (42,6 g, 1,07 equiv.) en acetonitrilo (87 g). Se añadió una porción de esta solución (20 %) a la mezcla de reacción a 0 °C. Se añadieron semillas de etanosulfonato de anilina (260 mg). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20 °C durante 2 horas, seguido de la adición lenta del resto de la solución de etanosulfonato (106,08 g) durante 13 horas a 0 °C. La mezcla se agitó durante 8 horas a 0 °C y el producto cristalino se aisló por filtración. La torta de filtro se lavó con una mezcla de metanol y acetonitrilo (4 %) y posteriormente acetonitrilo. La torta húmeda se secó al vacío durante 20 horas a 20 °C para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (108,5 g, 77,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,90 (s a, 3H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,12 (s a, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,106 (t, J = 7 Hz, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100,61 MHz): 154,324, 143,759, 131,021, 128,826, 123,452, 79,172, 45,654, 41,936, 31,670, 28,556, 25,450, 25,363, 10,299; HRMS m/z: [M +H]⁺ Calc. para C₁₂H₁₇N₂O₂ 221,1285; Encontrado 221,1282.

15

20

25 Además, la preparación de la sal ESA a partir de 4 sistemas de disolventes diferentes pudo mejorar el ee a un intervalo del 85 al 98 % de ee. El resultado se mostró a continuación:



- 2: Disolvente = MeCN (ee al 85 %, rendimiento del 89 %)
 3: Disolvente = MeOH al 7,5 %/MeCN (ee del 95 %, rendimiento del 70 %)
 4: Disolvente = MeOH al 10 %/MeCN (ee del 95 %, rendimiento del 56 %)
 5: Disolvente = DCM al 40 %/MeCN (ee del 98 %, rendimiento del 51 %)

5

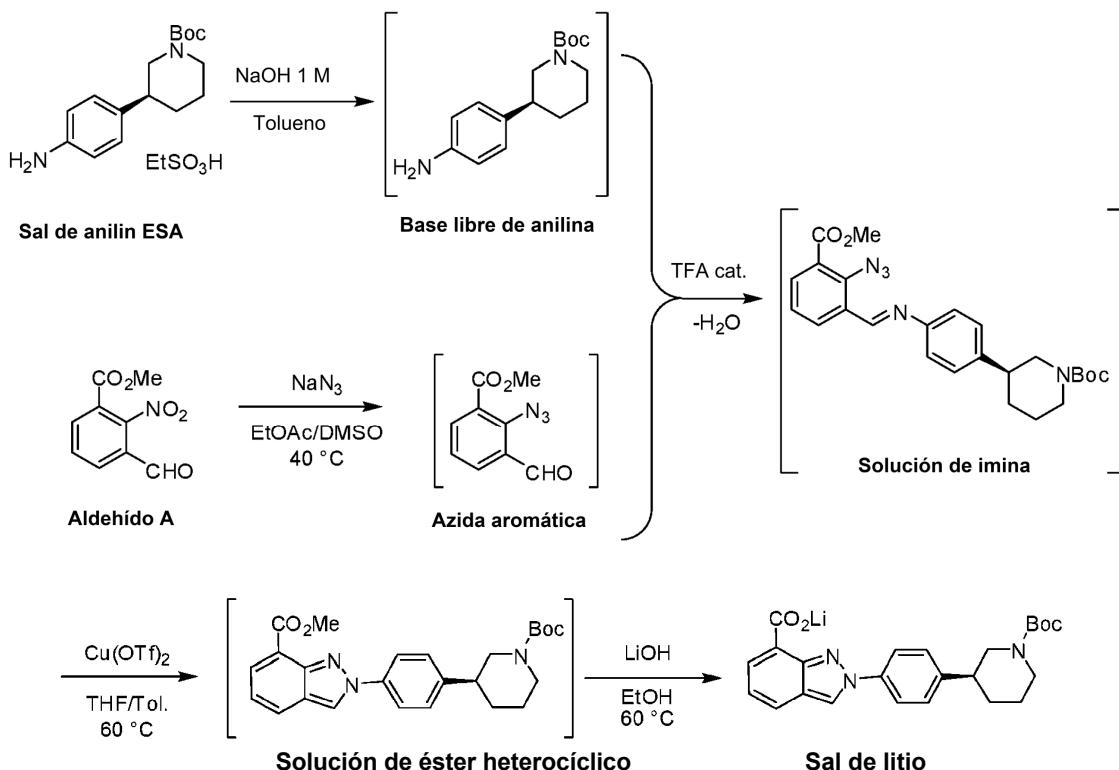
Tabla 1 Formación de sal ESA con actualización del ee a temperatura ambiente

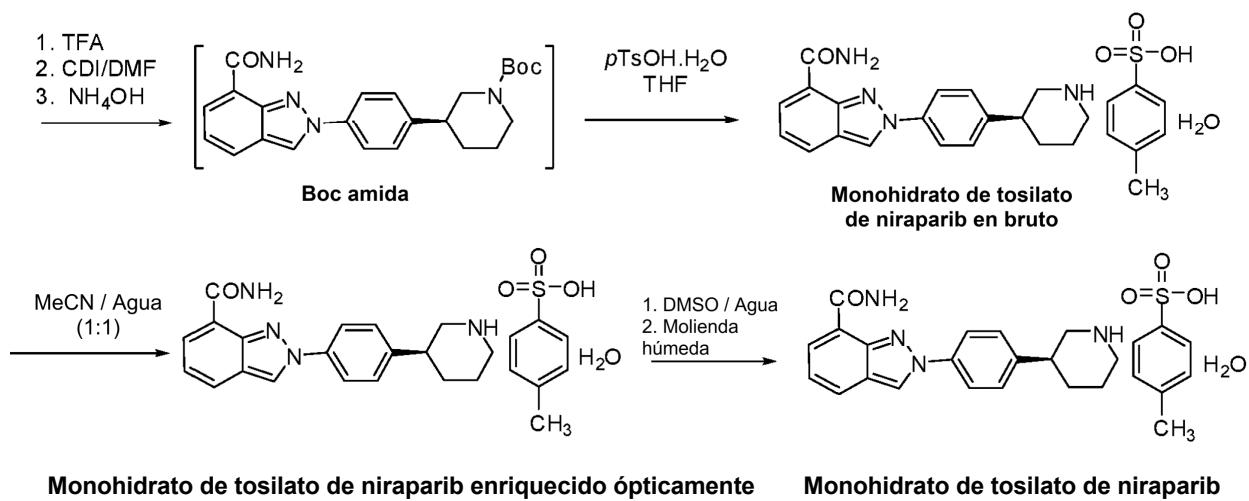
Disolvente	Tiempo (h)	Volumen (ml/g)	ee del MP (%)	ee del sólido aislado (%)	Rendimiento de recuperación aislado (%)
MeCN	0,5 ^b	14,3 ^a	79	85	89
MeOH al 7,5 %/MeCN	1 ^b	15,4 ^a	79	94,5	68
MeOH al 7,5 %/MeCN	19 ^b	15,4 ^a	79	95,5	72
MeOH al 10 %/MeCN	1 ^b	15 ^a	79	95	56
DCM al 40 %/MeCN	1 ^b	15 ^a	79	98	51

^aVolumen relativo a la sal (20 volumen relativo a la base libre)^bIndica el tiempo de suspensión después de que se completa la formación de sal

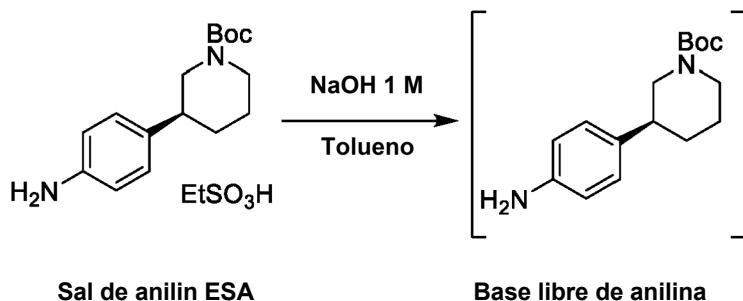
10 Ejemplo 3 - Síntesis de monohidrato de tosilato de niraparib

El Ejemplo 3 describe la síntesis de monohidrato de tosilato de niraparib (véase también la FIG. 3):



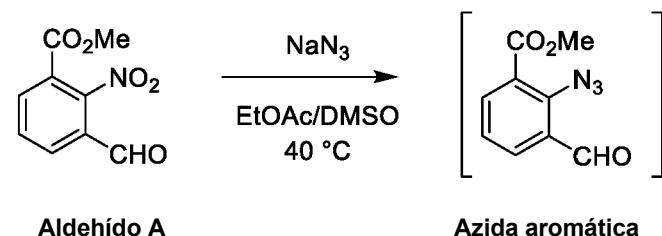


5

Síntesis de (S)-3-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo base libre de anilina)

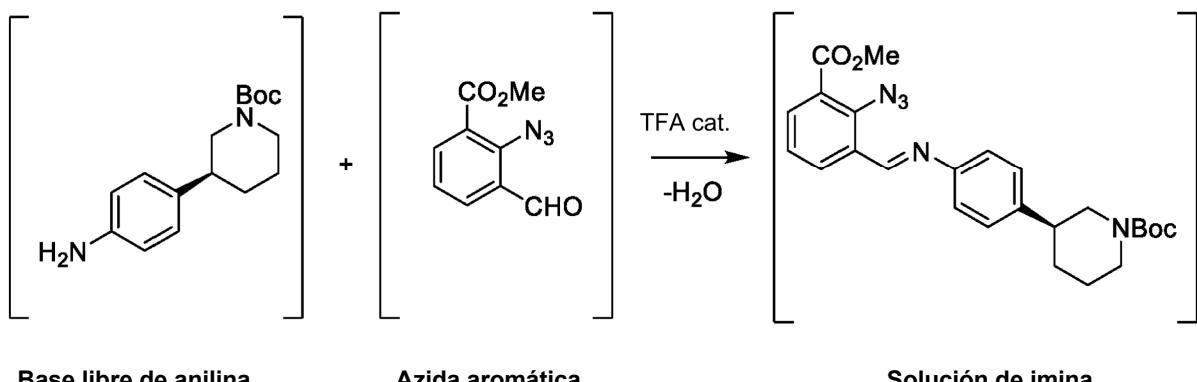
10

Se añadió lentamente hidróxido sódico acuoso (1 N, 649 ml, 675 g, 1,2 equiv., 3,13X) a una suspensión enfriada (15 °C) de la sal de anilin ESA (210 g, 541 mmol) en tolueno (2730 g). La mezcla se agitó durante 1 hora y las capas se dejaron reposar. Las fases se separaron y la fase orgánica se calentó a 23 °C y se lavó con agua (730 ml, normalmente 3 veces) hasta que el pH de la fase acuosa estuvo entre 7 y 8. Se obtuvo una solución de color amarillo claro (aprox. 2830 g) que proporcionó un rendimiento casi cuantitativo de la base libre de anilina.

Síntesis de 2-azido-3-formilbenzoato de metilo (azida aromática)15
20

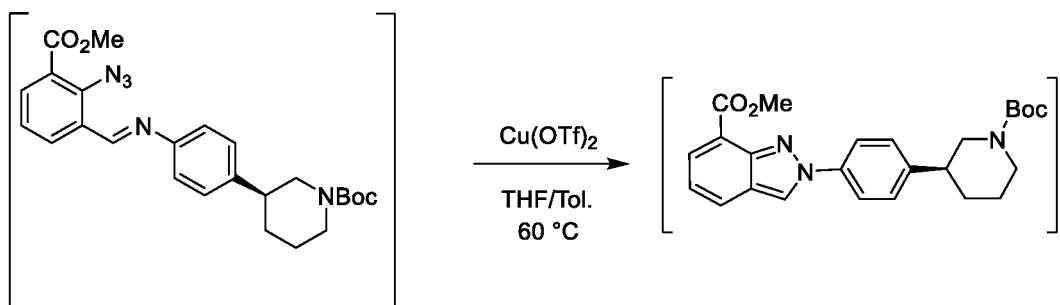
La mezcla de azida sódica (32,6 g, 1,05 equiv.) en DMSO (440 g) se agitó a aproximadamente 25 °C durante 20 minutos seguido de la adición de acetato de etilo (450 g) y 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo (Aldehido A, 100 g, 1,0 equiv.). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante aproximadamente 3 horas en purga con nitrógeno. Después, se añadieron acetato de etilo (450 g) y agua (500 g) a la mezcla agitada a 35 °C. Las fases se separaron y la inferior (fase acuosa) se extrajo con acetato de etilo (450 g) a 35 °C. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua a 20 °C para proporcionar el producto en forma de una solución en acetato de etilo.

30 **Síntesis de (S,E)-3-(4-((2-azido-3-(metoxicarbonil)bencilideno)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (lmina)**



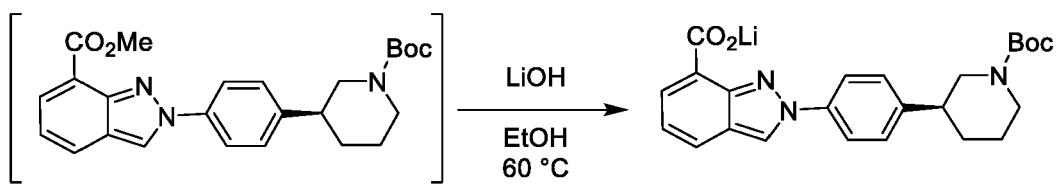
- 5 A la solución de azida aromática en acetato de etilo preparada anteriormente se le añadió el 98 % de la solución de tolueno de base libre de anilina (97 % de la solución en peso) preparada en la etapa anterior. La mezcla se concentró a aproximadamente 2 l al vacío a 45 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido trifluoroacético (55 mg, 0,001 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora antes de concentrar a aproximadamente 1 l al vacío a aproximadamente 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se usó directamente en la siguiente etapa.
- 10

Síntesis de (S)-2-(4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)fenil)-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (éster heterocíclico)



- 20 A una suspensión agitada de triflato de cobre (II) (900 mg, 0,005 equiv.) en THF (1,78 l) a 60 °C, se le añadió gota a gota la solución de la imina preparada anteriormente durante 4 horas. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente 3 horas a 60 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se cambió por etanol mediante la adición de etanol (1 l) y concentración a aproximadamente 0,8 l al vacío a 50 °C. Esto se repitió tres veces para proporcionar una solución etanólica de la solución de éster heterocíclico. Esta solución se usó directamente para la etapa siguiente.
- 25

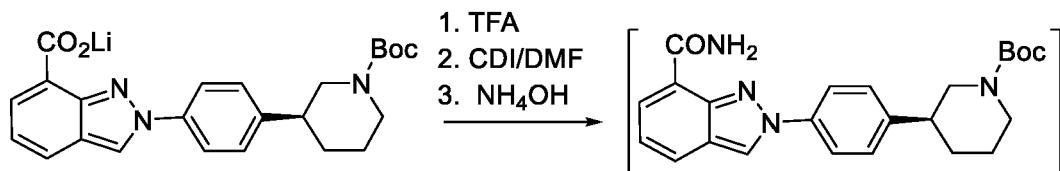
Síntesis de (S)-2-(4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)fenil)-2H-indazol-7-carboxilato de litio (sal de litio)



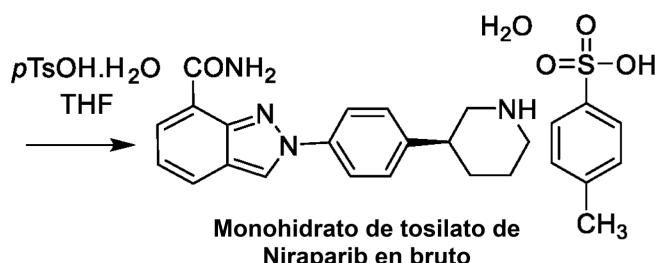
- Una suspensión agitada de monohidrato de hidróxido de litio (22,4 g, 1,2 equiv.) en etanol (560 ml) se calentó a 60 °C. La solución del éster heterocíclico en etanol (aprox. 0,8 l, preparada anteriormente) se añadió gota a gota durante 4 horas mientras se mantenía la temperatura a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante aproximadamente 2 horas hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a aproximadamente 10 °C y se concentró mediante destilación al vacío a aproximadamente 50 °C a 1,2 l. La temperatura se ajustó a 65 °C y se añadió lentamente *n*-heptano (820 ml) a la mezcla agitada durante 8 horas a 65 °C. La mezcla se enfrió a 23 °C y después se agitó durante
- 35

aproximadamente 8 horas a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló por filtración y se lavó con una mezcla de etanol/n-heptano (1:1 V:V) seguido de n-heptano. El producto húmedo se secó al vacío a aproximadamente 50 °C para proporcionar 176 g de sal de litio (86 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,01 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,79 (d, J = 8,0, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,0, 7,2 Hz, 1H), 3,97 (d a, J = 12, 1H), 2,78 (s a, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100,61 MHz): 167,85, 154,35, 148,51, 144,13, 138,48, 130,43, 128,45, 124,05, 122,77, 122,51, 122,32, 79,19, 41,98, 31,68, 28,59, 25,49; HRMS m/z: [M + H]⁺ Calc. para C₂₄H₂₈N₃O₄ 422,2074; Encontrado 422,2068.

5 **Síntesis de monohidrato de 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-(4-(7-carbamoyl-2H-indazol-2-il)fenil)piperidin-1-10 io (Monohidrato de tosilato de niraparib)**



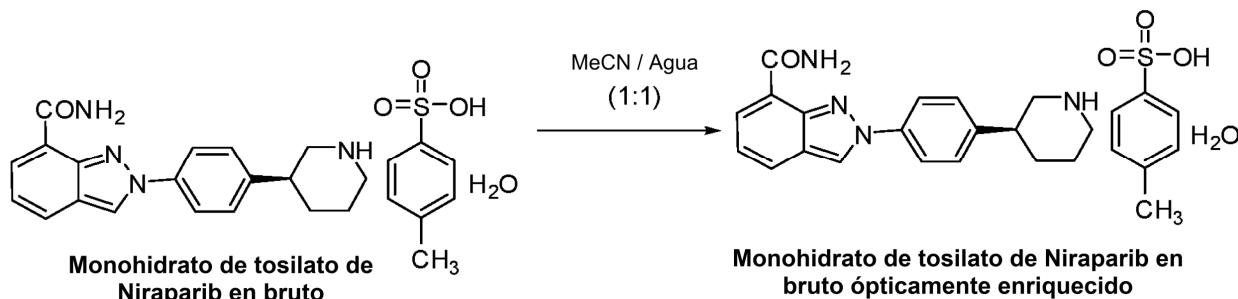
15 **Sal de litio**



20 A una suspensión de sal de litio (100 g, 1,0 equiv.) en DMF seca (420 ml), se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (28,4 g, 1,06 equiv.) a 0-10 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se cargó en porciones carbonildiimidazol (CDI, 52,8 g, 1,39 equiv.) a 0-10 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 17-27 °C y se dejó en agitación durante aproximadamente 3-4 horas. Una vez completada la reacción, el lote se enfrió a 5-10 °C y se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de amonio (27,2 g, aprox. 29 % en peso y 2,0 equiv.) mientras se mantenía una temperatura interna entre 5-20 °C. La mezcla se calentó a 15-23 °C y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió agua (995 g) seguido de acetato de etilo (1332 g). La mezcla se agitó durante al menos 30 minutos a 15-25 °C y se dejó reposar. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de amonio (140 ml, ~6%) según se requería para retirar cualquier ácido heterocílico Boc residual de la solución de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera al 5 % (3 x 340 ml). La fase orgánica se concentró a aproximadamente 640 ml mediante destilación al vacío. Se añadió THF (845 g) y se repitió la destilación al vacío hasta 640 ml. La temperatura de la solución se enfrió a 15-25 °C y se añadió monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (pTsOH.H₂O) (99,5 g, 2,23 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se sometió a reflujo durante aproximadamente 14 horas. Una vez completada la reacción de Boc, la mezcla se enfrió a 17-27 °C y se añadió agua (89 g). La mezcla se agitó durante 3-4 horas a 17-27 °C y el producto en bruto se aisló por filtración. La torta del filtro se lavó con THF y se secó al vacío a ≤ 35 °C para proporcionar monohidrato de tosilato de niraparib en bruto (108 g, 91 %).

35

Enriquecimiento óptico

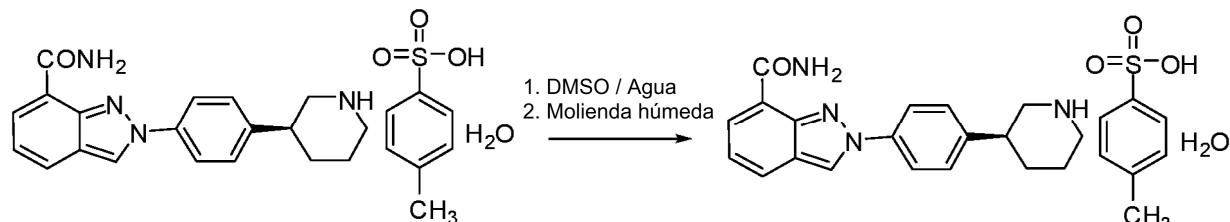


40 A una mezcla de acetonitrilo (1580 g) y agua (2000 g) se le añadió monohidrato de tosilato de niraparib en bruto (100

g de enantiómero activo). La mezcla se agitó durante unas 3 horas a 18-26 °C. La mezcla se filtró a través de un cartucho que contenía carbón activado. El filtrado se concentró por destilación al vacío a aproximadamente 45 °C hasta 1,340 ml. La mezcla se enfrió a 15-25 °C y se mantuvo durante 1 hora. El producto se aisló por filtración y la torta del filtro se lavó con agua. El producto se secó al vacío a aproximadamente 45 °C por hora para proporcionar 90 g (87 %) de monohidrato de tosilato de niraparib ópticamente enriquecido.

5

Ajuste de forma física/tamaño de partículas



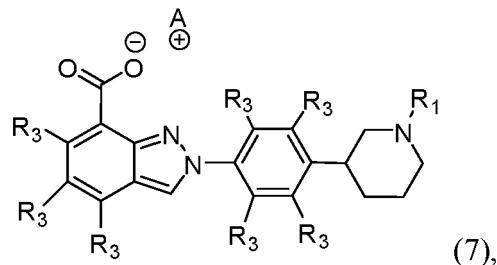
10

Monohidrato de tosilato de niraparib enriquecido ópticamente Monohidrato de tosilato de niraparib

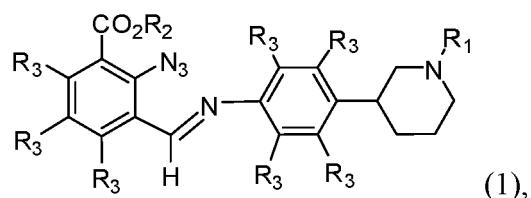
Se cargó agua (8,0 l) a un reactor y la temperatura se ajustó a 20-30 °C. Se cargó monohidrato de tosilato de niraparib ópticamente enriquecido (1,00 kg) en un segundo reactor seguido de DMSO (4,39 kg). La mezcla se agitó y se calentó a 28-38 °C y se agitó hasta que todos los sólidos se habían disuelto. Después, esta solución se filtró en el agua en el primer reactor, mientras se mantenía la temperatura del reactor cristalizador a 20-30 °C. La mezcla se agitó durante 1-2 horas. Opcionalmente, la mezcla resultante se puede transferir a otro reactor a través de un molino húmedo si se requiere para reducir el tamaño de partícula. La mezcla se agitó y se calentó y después se enfrió lentamente. Si es necesario, este ciclo de temperatura (recocido) puede repetirse. El producto final se aisló por filtración y la torta del filtro se lavó con agua. La torta húmeda se secó al vacío a aproximadamente 45 °C para proporcionar 0,9 kg (90 %) de monohidrato de tosilato de niraparib. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 8,97 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 0,9, 7,1, 2H), 8,04 (d, J = 8,6, 2H), 8,01 (dd, J = 0,9, 8,4, 2H), 7,72 (d, J = 8,1, 2H), 7,51 (d, J = 7,9, 2H), 7,27 (dd, J = 7,1, 8,4, 2H), 7,22 (d, J = 7,7, 4H), 3,49-3,44 (om, 2H), 3,19-3,06 (om, 2H), 3,11 (om, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10-2,09 (om, 2H), 1,94-1,87 (om, 2H); RMN ¹³C (100,6 MHz, CD₃OD), 169,6, 148,0, 143,6, 143,0, 141,8, 140,4, 131,7, 129,9, 129,7, 127,2, 127,0, 125,3, 124,1, 123,1, 122,3, 121,9, 50,1, 45,1, 41,0, 30,8, 23,9, 21,3; HRMS observada m/z = 321,1717 (calculado m/z 321,1710).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una sal de Fórmula (7), que comprende:

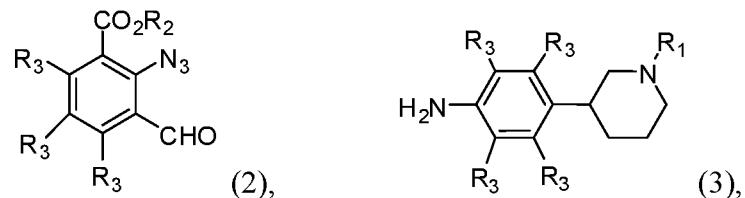


(a) preparar un compuesto de Fórmula (1) o una sal del mismo, que comprende:



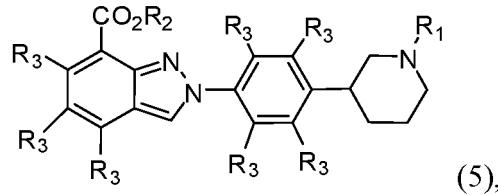
10

poner en contacto un compuesto de Fórmula (2) o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (3), o una sal del mismo,



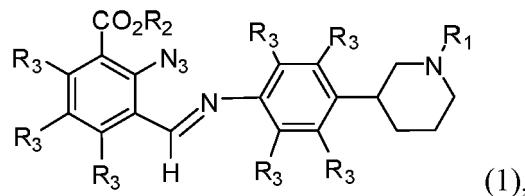
15

(b) preparar un compuesto de Fórmula (5) o una sal del mismo, que comprende:



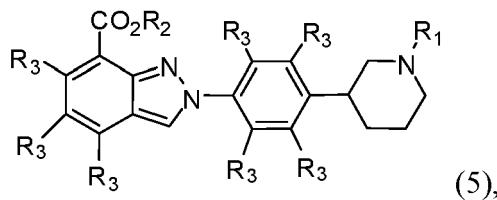
20

poner en contacto el compuesto de Fórmula (1) o una sal del mismo, con un catalizador,



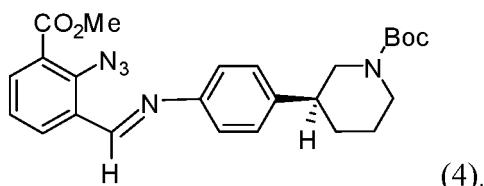
25

y
(c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (5) o una sal del mismo, con un hidróxido de metal,

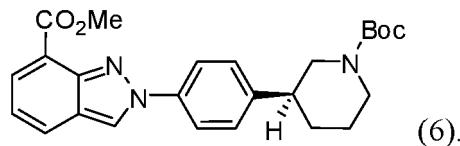


en donde:

- 5 R_1 es H o un grupo protector de amina;
 R₂ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo;
 cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y A es un catión.
- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la puesta en contacto en la etapa (a) es en presencia de ácido trifluoroacético (TFA).
- 15 3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R₁ es *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmethoxycarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc).
- 20 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₁ es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc).
- 25 5. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (1) tiene una estructura de Fórmula (4):

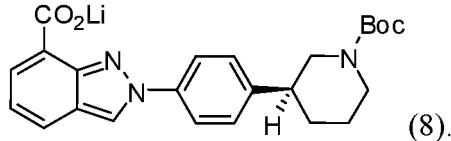


- 25 6. El proceso de la reivindicación 1, en donde en la etapa (b) el catalizador es trifluorometanosulfonato de cobre (II) (Cu(OTf)₂).
- 30 7. El proceso de la reivindicación 1, en donde en la etapa (b) la puesta en contacto es en presencia de tetrahidrofurano (THF).
- 35 8. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (5) de la etapa (b) tiene una estructura de Fórmula (6):

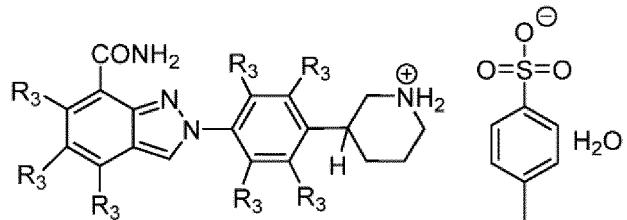


- 35 9. El proceso de la reivindicación 1, en donde en la etapa (c) el catión es un catión metálico.
- 40 10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el catión metálico es un catión de metal alcalino.
- 45 11. El proceso de la reivindicación 10, en donde el catión de metal alcalino es un catión de litio.
- 40 12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde R₁ es un grupo protector de amina.
- 45 13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el grupo protector de amina es *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmethoxycarbonilo (Fmoc), grupo carboxibencilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2-naftilmethyl éter (Nap), tosilo (Ts) o cloroformiato de tricloroetilo (Troc).

14. El proceso de la reivindicación 13, en donde el grupo protector de amina es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc).
- 5 15. El proceso de una cualquiera de las realizaciones 1 o 9 a 14, en donde R₂ es alquilo C₁₋₁₀.
16. El proceso de la reivindicación 15, en donde R₂ es metilo.
- 10 17. El proceso de una cualquiera de las realizaciones 1 o 9 a 16, en donde cada R₃ es H.
18. El proceso de la reivindicación 17, en donde la sal de Fórmula (7) tiene una estructura de Fórmula (8):

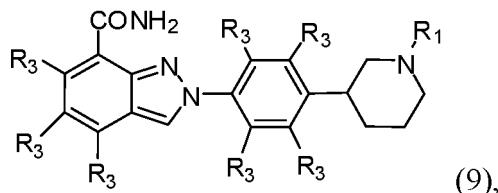


- 15 19. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además preparar una sal de hidrato que tiene la siguiente estructura,

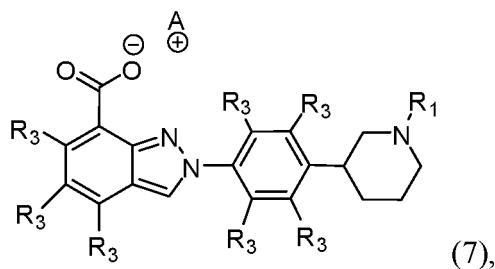


que comprende:

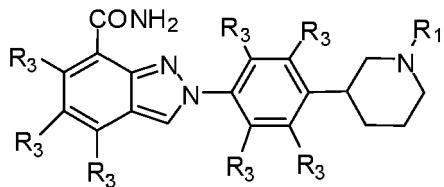
- 20 (a) preparar un compuesto de Fórmula (9) o una sal del mismo, que comprende



- 25 poner en contacto la sal de Fórmula (7) con un reactivo de acoplamiento e hidróxido de amonio en presencia de un ácido,



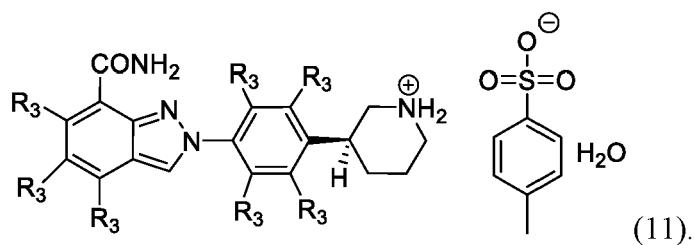
- 30 y
(b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (9) o una sal del mismo,



con monohidrato de ácido *para*-toluenosulfónico (*p*TSA·H₂O), en donde:

- 5 R₁ es H o un grupo protector de amina;
cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o arilo; y A es un catión.

20. El proceso de la reivindicación 19, en donde la sal de hidrato tiene la estructura de Fórmula (11):

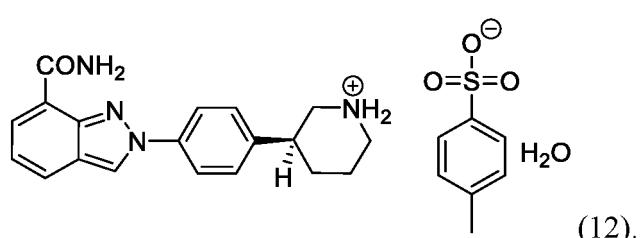


10

21. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 20, en donde cada R₃ es H.

15

22. El proceso de la reivindicación 19, en donde la sal de Fórmula (11) tiene una estructura de Fórmula (12):



20

23. El proceso de la reivindicación 22, que comprende además preparar un monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido de Fórmula (12), que comprende:

25

- (a) poner en contacto una mezcla que comprende monohidrato de (R)-tosilato de niraparib y monohidrato de (S)-tosilato de niraparib con agua y un primer disolvente orgánico;
- (b) separar el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib de la mezcla mediante filtración para formar un monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido; y
- (c) poner en contacto el monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido con un segundo disolvente orgánico, agua, o cualquier combinación de los mismos para formar una forma cristalina del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido.

30

24. El proceso de la reivindicación 23, que comprende además moler en húmedo la forma cristalina del monohidrato de tosilato de (S)-niraparib enantioméricamente enriquecido.

35

25. El proceso de la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en donde el primer disolvente orgánico es acetonitrilo, opcionalmente en donde se usa una proporción de agua a primer disolvente orgánico (v/v) de 200:1 a 1:200 en la puesta en contacto, alternativamente de 5:1 a 1:5.

26. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde el segundo disolvente orgánico es dimetilsulfóxido (DMSO), opcionalmente en donde se usa una proporción de agua a primer disolvente orgánico (v/v) de 200:1 a 1:200 en la puesta en contacto, alternativamente de 5:1 a 1:5.

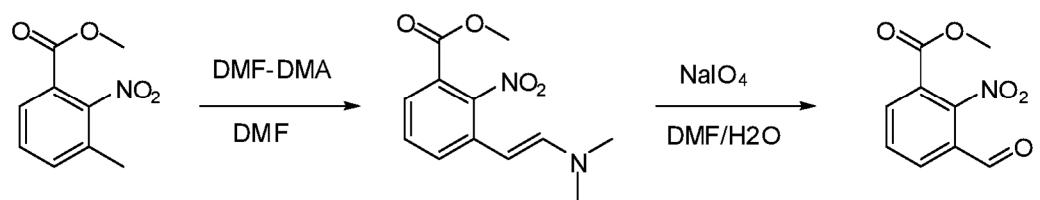


FIG. 1

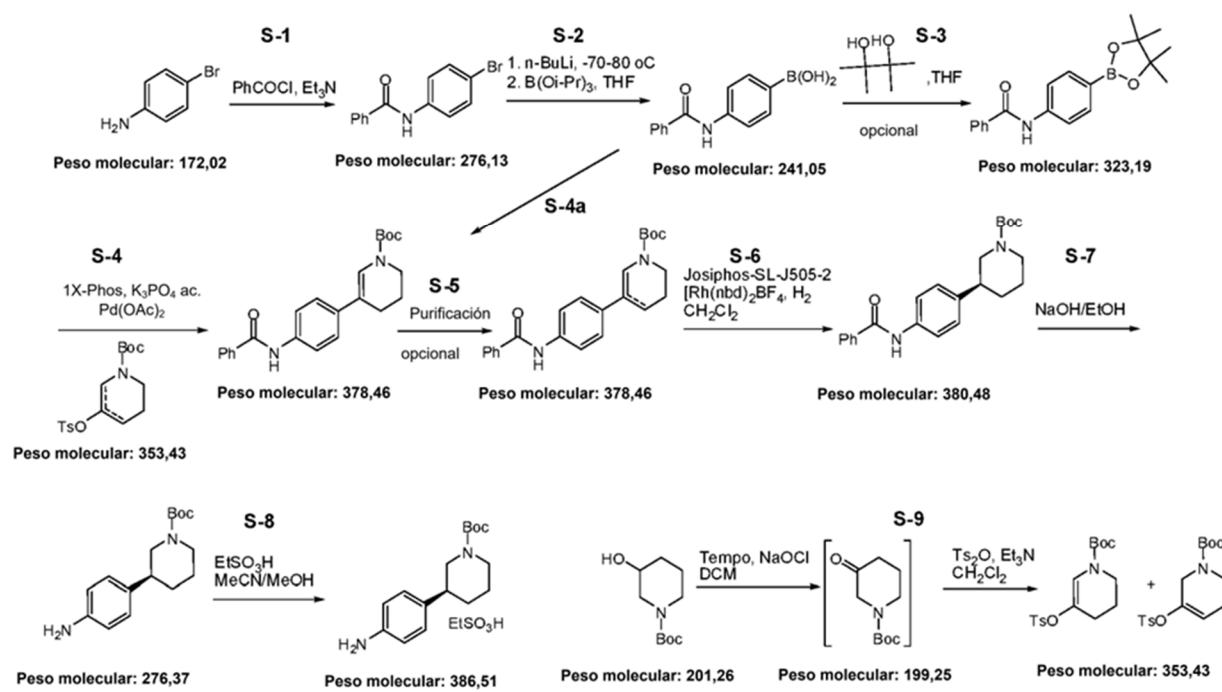


FIG. 2

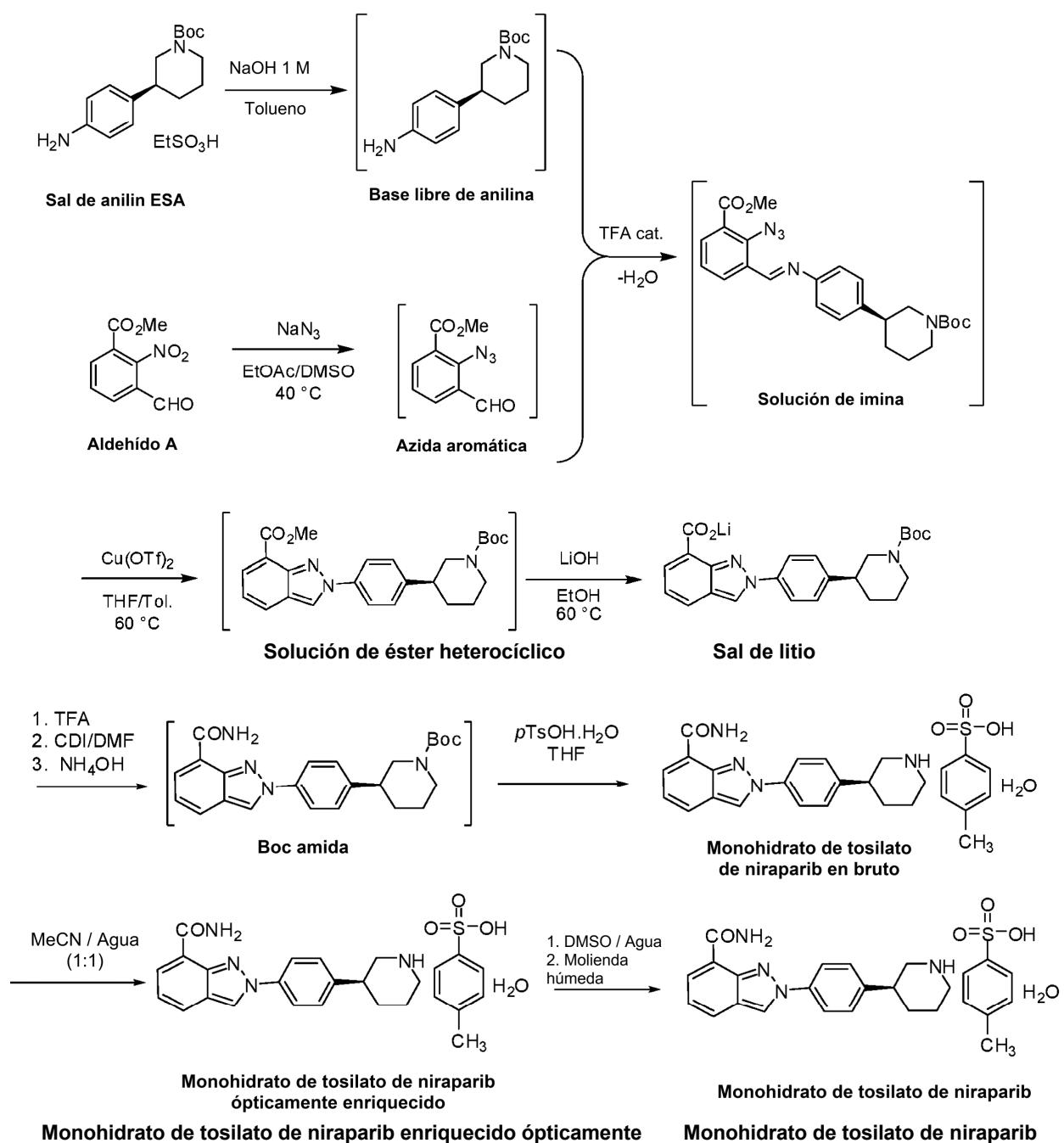


FIG. 3