



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 721**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/08 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

C07D 307/88 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06718299 .8**

(96) Fecha de presentación : **12.01.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1853592**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

(54) Título: **Síntesis de análogos de himbacina.**

(30) Prioridad: **14.01.2005 US 643932 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2011

(73) Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033, US

(72) Inventor/es: **Thiruvengadam, Tiruvettipuram, K.;**
Wang, Tao;
Liao, Jing;
Chiu, John, S.;
Tsai, David, J. S.;
Lee, Hong-Chang;
Wu, Wenxue y
Fu, Xiaoyong

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Síntesis de análogos de himbacina

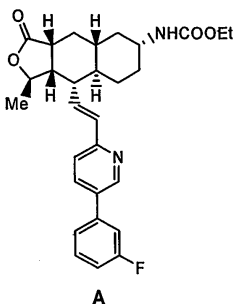
Campo de la invención

5 La presente solicitud divulga un procedimiento nuevo para la preparación de análogos de himbacina útiles como antagonistas del receptor de la trombina. La invención divulgada en el presente documento está relacionada con lo divulgado en las solicitudes de patente pendientes de tramitación correspondientes a la solicitud provisional de EE.UU. de nº de serie 60/643,927; 60/644,464; y 60/644,428, habiéndose presentado las cuatro solicitudes en la misma fecha.

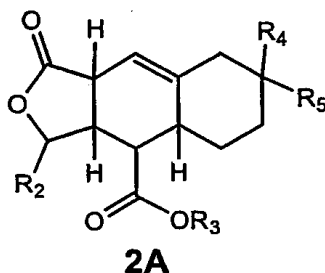
Antecedentes de la invención

10 Se sabe que la trombina tiene diversas actividades en diferentes tipos celulares y se sabe que los receptores de trombina están presentes en dichos tipos celulares como plaquetas, células de músculo liso vascular, células endoteliales y fibroblastos humanos. Los antagonistas del receptor de la trombina pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades tromboticas, inflamatorias, ateroscleróticas y fibroproliferativas, así como otros trastornos en los que la trombina y su receptor desempeñan un papel patológico. Véase el Ejemplo, el documento U.S. 6.063.847.

Un antagonista del receptor de la trombina es el compuesto A y sales del mismo.



15 Este compuesto es un antagonista del receptor de la trombina biodisponible derivado de la himbacina. El compuesto **A** puede sintetizarse a partir del Compuesto **2A**:



20 en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y R₃, R₄ y R₅ se selecciona, cada uno de forma independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo; o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que tienen 0-3 heteroátomos como miembros del anillo.

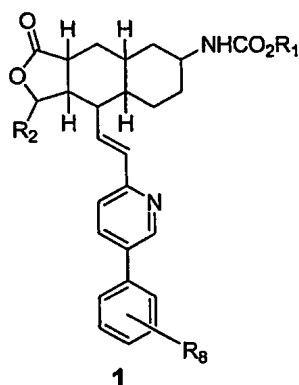
25 Procedimientos para la síntesis de antagonistas del receptor de la trombina análogos de himbacina similares se divulgan en la patente de EE.UU. nº 6.063.847 y la solicitud de EE.UU. Nº 10/412.982, y la síntesis de la sal bisulfato de un análogo concreto de himbacina se divulga en la solicitud de EE.UU. Nº 10/755/066.

Resumen de la invención

La presente solicitud proporciona un procedimiento mejorado para preparar análogos de himbacina a partir del compuesto **2A**.

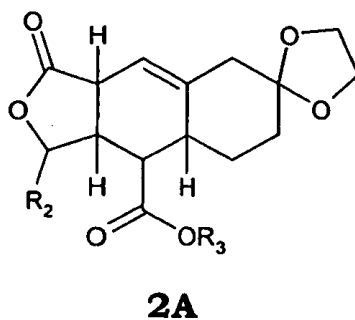
30 El procedimiento mejorado puede permitir al menos una de purificación mediante cristalización más fácil, escalabilidad más fácil y mejor rendimiento del procedimiento del enantiómero deseado.

Un aspecto de la invención es un procedimiento para preparar el Compuesto 1:

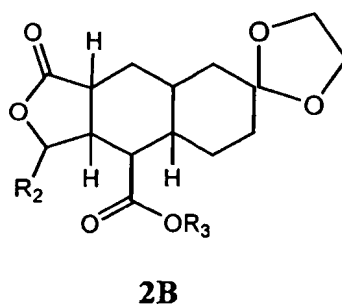


5 en la que R_1 y R_2 se seleccionan, dada uno de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; y R_8 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y $-COOR_9$, en el que R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , fenilo y bencilo, que comprende:

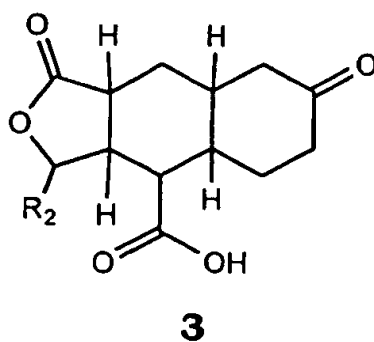
(a) reducir un Compuesto **2A**:



10 en la que R_2 es como se ha definido con anterioridad, y R_3 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo, para formar **2B**:

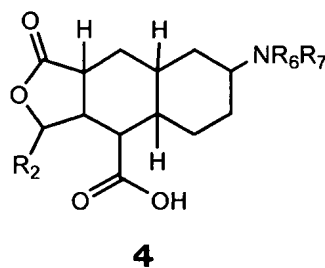


15 seguido por hidrólisis de **2B** para dar un compuesto de fórmula **3**:



en la que R_2 es como se ha definido anteriormente.

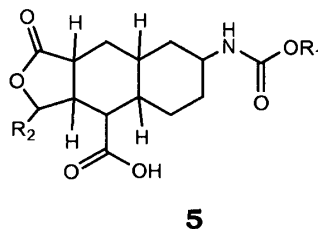
(b) aminor el Compuesto **3** para dar el Compuesto **4**:



5

en la que R_2 es como se ha definido con anterioridad, R_6 es H y R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

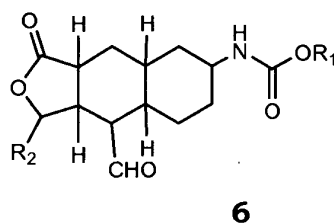
(c) convertir el Compuesto **4** en el Compuesto **5**:



10

en la que, R_1 y R_2 son como se ha definido con anterioridad;

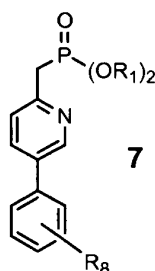
(d) convertir el Compuesto **5** en el Compuesto **6**:



15

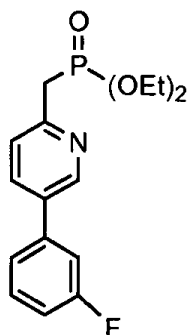
en la que, R_1 y R_2 son como se ha definido con anterioridad; y

(e) hacer reaccionar el Compuesto **6** con el compuesto **7**:



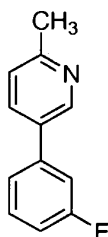
5 para preparar el Compuesto 1. En algunas realizaciones, el Compuesto **7** se trata con una base y el producto carbanión se hace reaccionar después con el Compuesto **6**. Preferentemente, la base es un compuesto organometálico. Más preferentemente, la base es un compuesto de organolitio. Todavía más preferentemente, la base es LDA.

En algunas realizaciones, R_1 es alquilo. En algunas realizaciones, R_1 es etilo. En algunas realizaciones, R_8 es 3-flúor. En algunas realizaciones, R_2 es alquilo. En algunas realizaciones, el Compuesto **7** tiene la estructura **7A**



7A

10 en la que dicho compuesto **7A** se prepara esterificando el Compuesto **8**:



8

con un éster fosfato para dar el Compuesto **7A**. En algunas realizaciones, dicho éster fosfato es un halofosfato de dialquilo. En algunas realizaciones, el halofosfato de dialquilo es clorofosfato de dietilo. En algunas realizaciones, el compuesto **8** se prepara haciendo reaccionar 3-bromo-6-metil-piridina con ácido 3-fluorofenilborónico.

15 En algunas realizaciones, R_2 es metilo. En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilalquilo. En algunas realizaciones, R_3 es arilalquilo. En algunas realizaciones, R_3 es bencilo. En algunas realizaciones, R_6 y R_7 son, cada uno, H.

En algunas realizaciones, el Compuesto **2A** se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble.

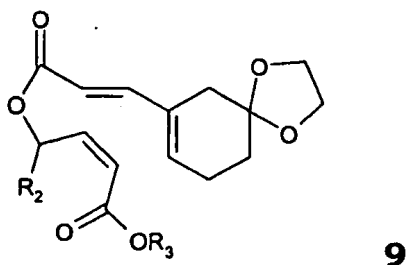
20 En algunas realizaciones, el Compuesto **3** se amina con una sal de amonio en presencia de un catalizador de metal noble. En algunas realizaciones, la sal de amonio es formiato amónico. En algunas realizaciones, el catalizador de metal es paladio sobre carbono.

En algunas realizaciones, el Compuesto **4** se convierte en el Compuesto 5 haciendo reaccionar el Compuesto **4** con un

haloformiato de alquilo. En algunas realizaciones, el haloformiato de alquilo es un cloroformiato de alquilo. En algunas realizaciones, el cloroformiato de alquilo es cloroformiato de etilo.

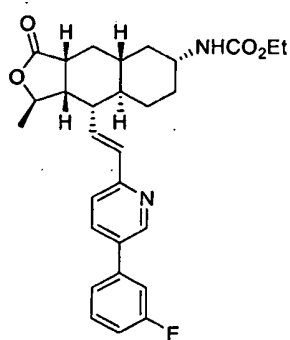
En algunas realizaciones, el Compuesto **5** se convierte en el Compuesto **6** haciendo reaccionar el Compuesto **5** con cloruro de oxalilo en presencia de DMF, seguido por reducción.

- 5 En algunas realizaciones, el Compuesto **2A** se prepara ciclando el Compuesto **9**.



en la que, R_2 y R_3 son como se ha definido con anterioridad; En algunas realizaciones, R_3 es arilalquilo. En algunas realizaciones, R_3 es bencilo.

En algunas realizaciones, la invención abarca un procedimiento para preparar el Compuesto A:

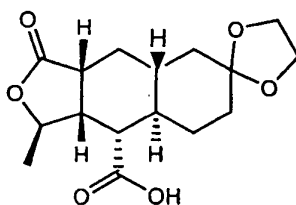


A;

10

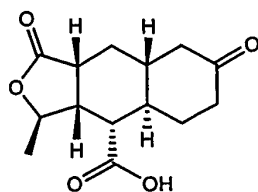
en la que dicho procedimiento comprende:

- (a) hidrolizar el Compuesto **2B**:



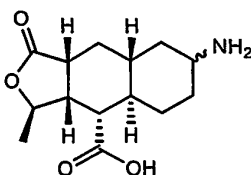
2B;

- 15 para dar el Compuesto 3:



3 ;

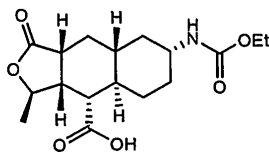
(b) aminor el Compuesto **3** para dar el Compuesto **4**:



4 ;

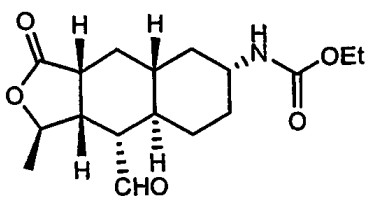
5

(c) convertir el Compuesto **4** en el Compuesto **5**:



5 ;

(d) convertir el Compuesto **5** en el Compuesto **6**:

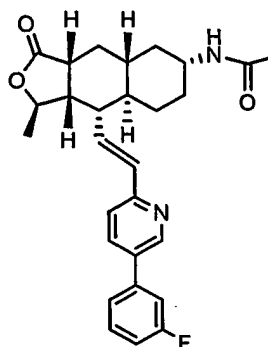


6 ;

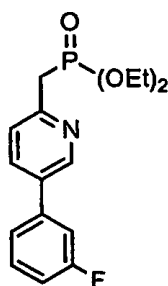
10

y

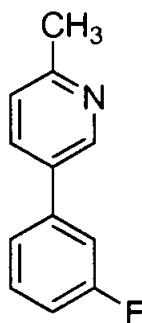
(e) convertir el Compuesto **6** en el Compuesto **A**:

**A.**

En algunas realizaciones, el Compuesto **6** se hace reaccionar con el Compuesto **7A**:

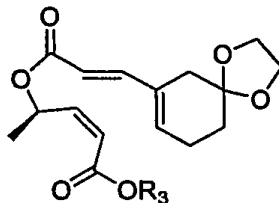
**7A**

- 5 para dar el Compuesto **A**. En algunas realizaciones, el Compuesto **7A** se trata con una base y el producto carbanión se hace reaccionar después con el Compuesto **6**. En algunas realizaciones, la base es un compuesto organometálico. En algunas realizaciones, el compuesto organometálico es un compuesto de organolitio. En algunas realizaciones, el compuesto de organolitio es LDA. En algunas realizaciones, el Compuesto **7A** se prepara esterificando el Compuesto **8**.

**8**

- 10 con un éster fosfato para dar el Compuesto **7A**. En algunas realizaciones, el éster fosfato es un halofosfato de dialquilo. En algunas realizaciones, el halofosfato de dialquilo es clorofosfato de dietilo. En algunas realizaciones, la esterificación se realiza en presencia de una base. En algunas realizaciones, la base es una amida de dialquilinio. En algunas realizaciones, la amida de dialquilinio es amida de diisopropilinio. En algunas realizaciones, el Compuesto **8** se prepara haciendo reaccionar 3-bromo-6-metil-piridina con ácido 3-fluorofenilborónico. En algunas realizaciones, R_1 es alquilo.
- 15 En algunas realizaciones, R_1 es etilo. En algunas realizaciones, el Compuesto **2B** se hidroliza con un ácido mineral. En algunas realizaciones, el Compuesto **3** se amina con una sal de amonio en presencia de un catalizador de metal noble. En algunas realizaciones, la sal de amonio es formiato amónico. En algunas realizaciones, el catalizador de metal es paladio sobre carbono. En algunas realizaciones, el Compuesto **4** se convierte en el Compuesto **5** haciendo reaccionar el Compuesto **4** con un haloformiato de alquilo. En algunas realizaciones, el haloformiato de alquilo es un cloroformiato

de alquilo. En algunas realizaciones, el cloroformiato de alquilo es cloroformiato de etilo. En algunas realizaciones, el Compuesto **5** se convierte en el Compuesto **6** haciendo reaccionar el Compuesto **5** con cloruro de oxalilo en presencia de DMF, seguido por hidrogenación en presencia de terc-amina. En algunas realizaciones, el Compuesto **2B** se prepara ciclando el Compuesto **9**.

**9,**

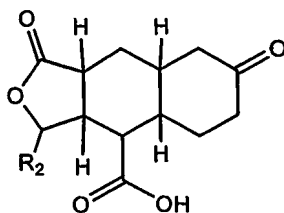
5

en la que R_3 es como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, R_3 es arilalquilo. En algunas realizaciones, R_3 es bencilo.

En algunas realizaciones, el Compuesto **1** se hace reaccionar adicionalmente con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico y metanosulfónico. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal bisulfato.

10

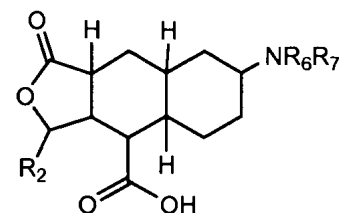
Otro aspecto de la invención es un compuesto **3** nuevo:

**3,**

en la que R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto **4** nuevo:

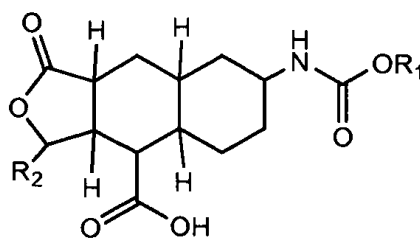
15

**4,**

en la que R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo,

R_6 es H, y R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

Otro aspecto más de la presente invención es un compuesto nuevo de la fórmula siguiente:

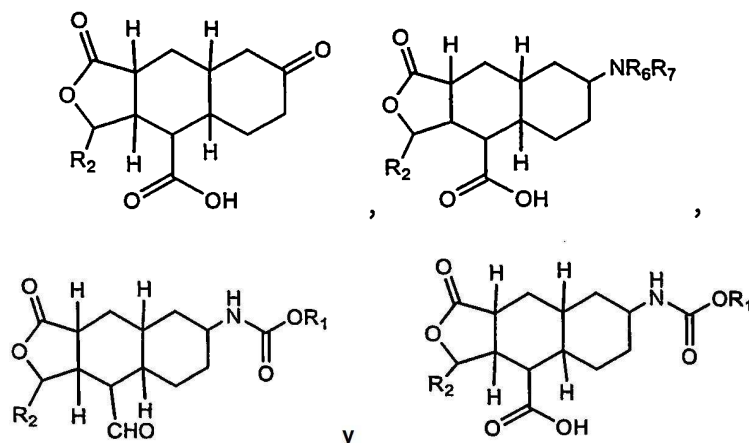


5

en la que R_1 y R_2 se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, y

R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

- 5 En algunas realizaciones, la invención abarca cualquiera de los compuestos siguientes:



De la siguiente descripción detallada de la invención se obtendrán más conocimientos de la invención.

Descripción detallada de la invención

- 10 Las siguientes definiciones y términos se usan en el presente documento o, por lo demás, son conocidos para un experto en la técnica. Excepto cuando se indique lo contrario, las definiciones se aplican a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas se pueden usar de forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican con independencia de si un término se usa por sí solo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por tanto, la
- 15 definición de "alquilo" se aplica a "alquilo", así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi" etc.

- A menos que se conozca, indique o muestre lo contrario, el punto de unión para un sustituyente de múltiples términos (dos o más términos que se combinan para identificar un único resto) a una estructura sujeto es a través del último término citado del sustituyente con múltiples términos. Por ejemplo, un sustituyente cicloalquilalquilo se une a una
- 20 estructura diana a través de la última porción "alquilo" del sustituyente (p. ej., estructura de alquilocicloalquilo).

La identidad de cada variable que aparece más de una vez en una fórmula puede seleccionarse de forma independiente de la definición para dicha variable, a menos que se indique lo contrario.

- A menos que se indique, muestre o, por lo demás, se conozca lo contrario, todos los átomos ilustrados en las fórmulas químicas para compuestos covalentes poseen valencias normales. Por tanto, los átomos de hidrógeno, dobles enlaces,
- 25 triples enlaces y estructuras en anillo no tienen que representarse expresamente en una fórmula química general.

Los dobles enlaces, cuando sea adecuado, se pueden representar mediante la presencia de paréntesis alrededor de un átomo en una fórmula química. Por ejemplo, una funcionalidad carbonilo, -CO, puede también estar representada en una fórmula química mediante (O)- o -C(=O)-. Un experto en la técnica podrá determinar la presencia o ausencia de dobles (y triples enlaces) en una molécula con unión covalente. Por ejemplo, se ha reconocido con facilidad que una

funcionalidad carbonilo puede también estar representada por $-\text{COOH}$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(=O)OH}$ o $-\text{CO}_2\text{H}$.

El término “heteroátomo”, como se usa en el presente documento, quiere decir un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Múltiples heteroátomos en el mismo grupo pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” quiere decir un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo preferidos comprenden de 1 a aproximadamente 15 átomos en la cadena. Grupos alquilo más preferidos comprenden de 1 a aproximadamente 6 átomos en la cadena. “Ramificado” significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. El alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, $\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NH}(\text{cicloalquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ (en los que los alquilos pueden ser iguales o diferentes), carboxi y $-\text{C(O)O}(\text{alquilo})$. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

“Alquenilo” quiere decir un grupo hidrocarburo alifático (de cadena de carbonos lineal o ramificada) que comprende uno o más dobles enlaces en la cadena y que pueden estar conjugados o no conjugados. Grupos alquenilo útiles pueden comprender de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena, preferentemente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena, y más preferentemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. El grupo alquenilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano y alcoxi. Ejemplos no limitantes de restos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-enilo y n-pentenilo.

Cuando una cadena de alquilo o alquenilo se une a otras dos variables y es, por tanto, bivalente, se usan los términos alquilenilo y alquenilenilo, respectivamente.

“Alcoxi” quiere decir un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito con anterioridad. Grupos alcoxi útiles comprenden de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi. El grupo alquilo del alcoxi está unido a un resto adyacente a través del oxígeno del éter.

El término “cicloalquilo” como se usa en el presente documento significa un anillo carbocíclico insustituido o sustituido, saturado, estable, no aromático químicamente viable que tiene, preferentemente, de tres a quince átomos de carbono, más preferentemente de tres a ocho átomos de carbono. El radical del anillo de carbono cicloalquilo está saturado y pueden estar condensado, por ejemplo benzocondensado, con de uno a dos anillos cicloalquilo, aromáticos, heterocíclicos o heteroaromáticos. El cicloalquilo puede estar unido en cualquier átomo de carbono endocíclico que tenga como resultado una estructura estable. Los anillos carbocíclicos preferidos tienen de cinco a seis carbonos. Entre los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares.

“Alquinilo” quiere decir un grupo hidrocarburo alifático que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena; y, más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquinilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo. El grupo alquinilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo y cicloalquilo.

El término “arilo”, como se usa en el presente documento, quiere decir un sistema de anillo carbocíclico sustituido o insustituido, aromático, mono o bicíclico, químicamente viable que tiene de uno a dos anillos aromáticos. En general, el resto arilo tendrá de 6 a 14 átomos de carbono, estando destinados todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del resto arilo como posibles puntos de unión. Ejemplos representativos incluyen fenilo, tolilo, xililo, cumenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo o similares. Si se desea, el resto carbocíclico puede estar sustituido con de uno a cinco, preferentemente de uno a tres, restos, tales como de mono a penta-halo, alquilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o similares.

“Heteroarilo” quiere decir un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son átomos distintos a carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo mono y policíclicos (p. ej., bicíclicos) pueden estar insustituídos o sustituidos con una pluralidad de sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente uno, dos o tres sustituyentes (p. ej., de mono a pentahalo, alquilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o similares). Normalmente, un grupo heteroarilo representa un grupo cíclico químicamente viable de cinco o seis átomos o un grupo bicíclico químicamente viable de nueve o diez átomos, al

menos uno de los cuales es carbono, y que tiene al menos un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno interrumpiendo un anillo carbocíclico que tiene un número suficiente de electrones pi (π) para proporcionar carácter aromático. Grupos heteroarilo (heteroaromáticos) representativos son grupos piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, isotiazolilo, neotiazolilo, benzoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, 1,3,5-triazinilo e indolilo.

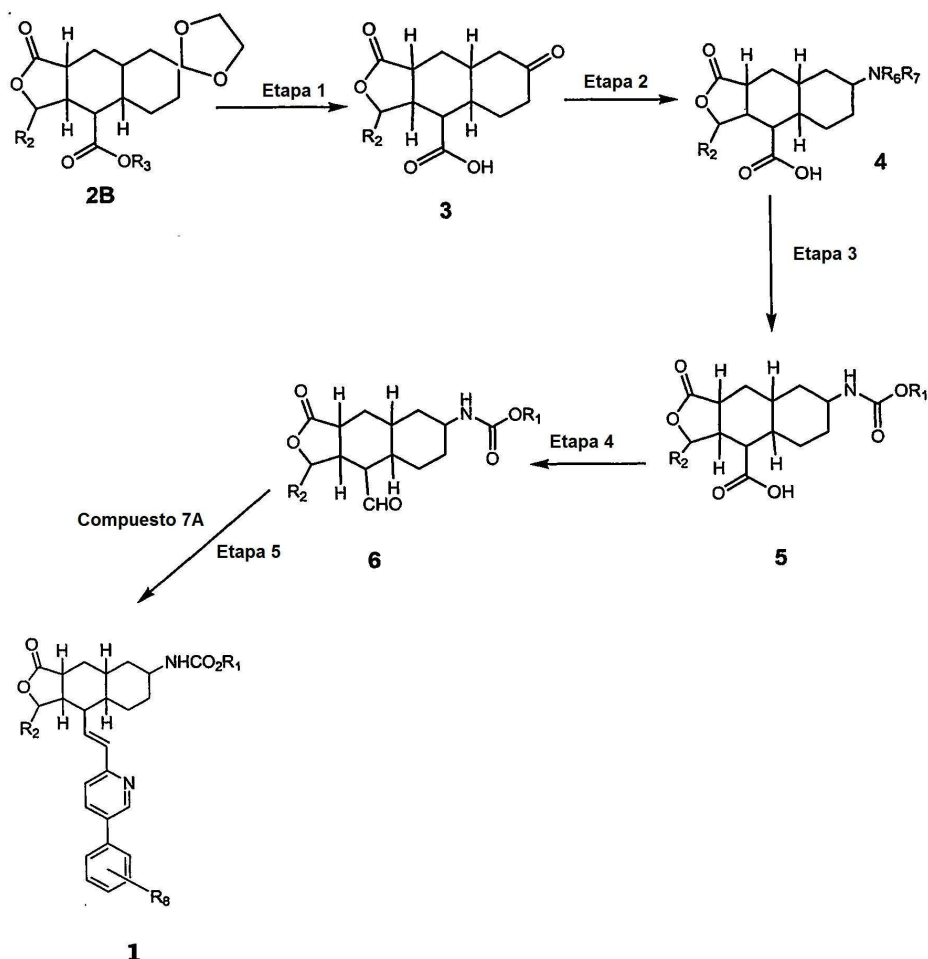
La expresión "anillo heterocíclico" o el término "heterociclo" como se usa en el presente documento significa un anillo insustituido o sustituido, saturado, insaturado o aromático químicamente viable compuesto por átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el anillo. Anillos heterocíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Preferentemente, los anillos monocíclicos contienen de tres a ocho átomos de carbono en la estructura del anillo, más preferentemente de cinco a siete átomos. Los sistemas de anillo policíclico que consisten en dos anillos contienen, preferentemente, de seis a dieciséis átomos de carbono, más preferentemente de diez a doce átomos. Los sistemas de anillo policíclico que consisten en tres anillos contienen, preferentemente, de trece a diecisiete átomos, más preferentemente catorce o quince átomos. Cada anillo heterocíclico tiene al menos un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario, cada heteroátomo puede seleccionarse de forma independiente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno.

Los términos "Hal", "halo", "halógeno" y "haluro" como se usa en el presente documento se refieren a un radical de átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Los haluros preferidos son cloruros, bromuros y fluoruros.

Las abreviaturas siguientes se definen del siguiente modo: LDA es diisopropilamida de litio; EtOH es etanol; Me es metilo; Et es etilo; Bu es butilo; n-Bu es normal-butilo, t-Bu es terc-butilo, OAc es acetato; KOt-Bu es terc-butoxido de potasio; NBS es N-bromosuccinimida; NMP es 1-metil-2-pirrolidinona; DMA es N,N-dimetilacetamida; n-Bu₄NBr es bromuro de tetrabutilamonio; n-Bu₄NOH es hidróxido de tetrabutilamonio, n-Bu₄NHSO₄ es hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio y eq. es equivalentes.

Síntesis general:

El esquema siguiente ilustra un procedimiento para preparar el Compuesto **1** a partir del Compuesto **2B**:



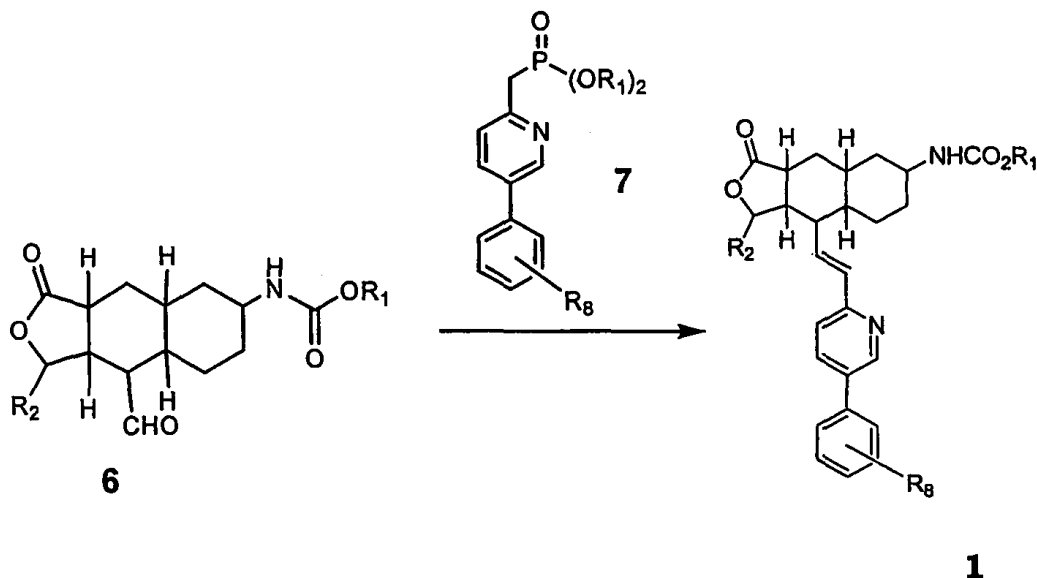
Etapa 1: El compuesto **2B** puede prepararse a partir del compuesto **2A** de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 6.063.847. Puede convertirse en el Compuesto **3** mediante reacción con un ácido en un disolvente. Ácidos adecuados incluyen ácidos fuertes tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se prefiere el ácido clorhídrico. El disolvente puede ser un disolvente orgánico que no interfiera con la reacción. La acetona es un disolvente particularmente preferido. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el Compuesto **2B** se convierte en el Compuesto **3** mediante reacción con ácido clorhídrico 1N en acetona como disolvente.

Etapa 2: Posteriormente se amina el Compuesto **3** en condiciones de aminación adecuadas, para dar el Compuesto **4**. La aminación se puede realizar con un agente de aminación. De acuerdo con un aspecto de la invención, el agente de aminación es una sal de amonio, por ejemplo formiato amónico. Preferentemente, la aminación se realiza en un disolvente, preferentemente un alcohol, por ejemplo un alcohol inferior. Se prefiere etanol. Tras la adición del agente de aminación, la mezcla de reacción se combina con un catalizador de metal noble. Varios catalizadores de metales nobles son adecuados, tales como paladio o platino sobre varios tipos de vehículos. Se pueden usar más de un tipo de metal noble como catalizador. Un catalizador preferido es paladio sobre un soporte de carbono activado.

Etapa 3: El resto amina del Compuesto **4** se convierte después en el correspondiente carbamato **5**. La conversión puede realizarse con un haloformiato de alquilo. Se prefiere cloroformiato de etilo. Puede ser ventajoso realizar la reacción en presencia de una base, tal como una base acuosa fuerte. Ejemplos no limitantes adecuados de bases adecuadas incluyen los hidróxidos de metal alcalino. Se prefiere el hidróxido sódico. Tras la finalización de la reacción se puede aislar el Compuesto **5** mediante cristalización.

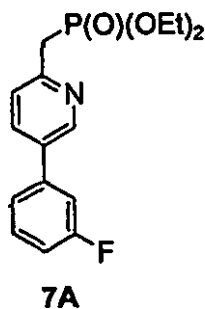
Etapa 4: El ácido de carbamato **5** se convierte después en el aldehído de carbamato **6**. Esto se puede realizar con, por ejemplo, cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente. Se pueden emplear cantidades catalíticas de DMF. Disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos, por ejemplo THF. Después se retira el exceso de cloruro de oxalilo y la mezcla de reacción se somete a condiciones reductoras. Se prefieren las condiciones de hidrogenación. Las condiciones de hidrogenación adecuadas incluyen proporcionar gas hidrógeno a una presión que varía de 0,34 MPa a 1,4 MPa, por ejemplo 0,7 MPa. La hidrogenación se realiza de forma ventajosa en presencia de un catalizador de la hidrogenación y una terc-amina, tal como, por ejemplo, lutidina. Los expertos en la técnica conocen dichos catalizadores e incluyen, por ejemplo, metales nobles sobre un soporte. Un catalizador de la hidrogenación preferido es paladio sobre carbono activado.

Etapa 5: La funcionalidad aldehído sobre el Compuesto **6** se hace reaccionar después como el éster fosfato **7** para dar el Compuesto **1**, del siguiente modo:

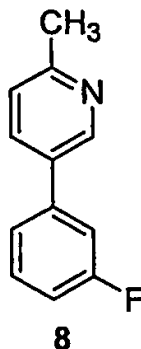


La reacción anterior se lleva a cabo, preferentemente, en un disolvente tratando el Compuesto **7** con una base antes de hacerla reaccionar con el Compuesto **6**. Disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos, tales como tetrahidrofurano. Bases preferidas incluyen compuestos organometálicos, ejemplos de los cuales incluyen compuestos de alquil litio, hexadimetilsilazida de litio, hexadimetilsilazida de sodio, diisopropilamida de litio, n-butil-litio y similares. Una base preferida es LDA.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el éster fosfato preferido es el compuesto **7A** siguiente:



El compuesto **7A** puede prepararse a partir del Compuesto **8** tratando el Compuesto **8** con dietilclorofosfato:



5

El Compuesto **8** se puede obtener mediante el procedimiento descrito por Kyoku, Kagehira y col. en "Preparation of (haloaryl) pyridines," (API Corporation, Japón). Jpn. Kokai Tokyo Koho (2004). 13pp. CODEN: JKXXAF JP 2004182713 A2 20040702. Después, el Compuesto **8** se hace reaccionar con un éster fosfato tal como halofosfato de dialquilo, para dar el Compuesto **7A**. Se prefiere dietilclorofosfato. Preferentemente, la reacción se realiza en presencia de una base, tal como dialquilamida de litio, por ejemplo diisopropilamida de litio.

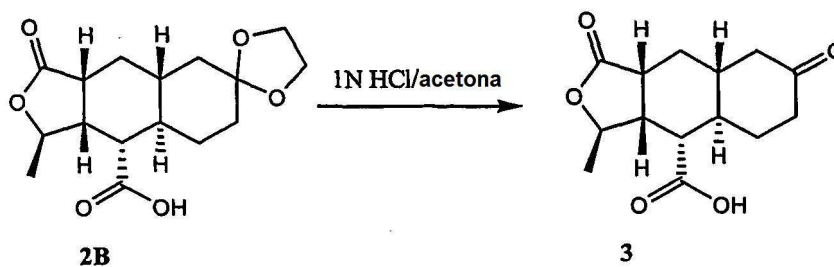
10

El Compuesto **1** se puede hacer reaccionar adicionalmente con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ácidos adecuados incluyen, entre otros, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico y metanosulfónico. En general, puede ser adecuado cualquier ácido capaz de formar una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto **1**.

15

Síntesis específica

Ejemplo 1. Preparación del Compuesto 3

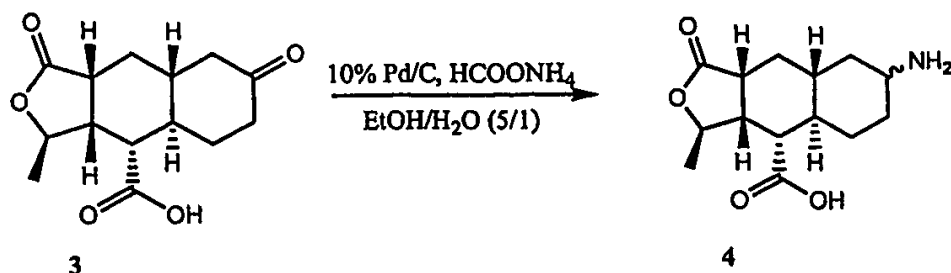


20

A un reactor equipado con un agitador, un termómetro y nitrógeno se añadieron aproximadamente 10,5 kg de **2B**, 68 l de acetona y 68 l de solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. La mezcla se calentó hasta una temperatura entre 50 y 60°C y se agitó durante aproximadamente 1 hora antes de enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez que se

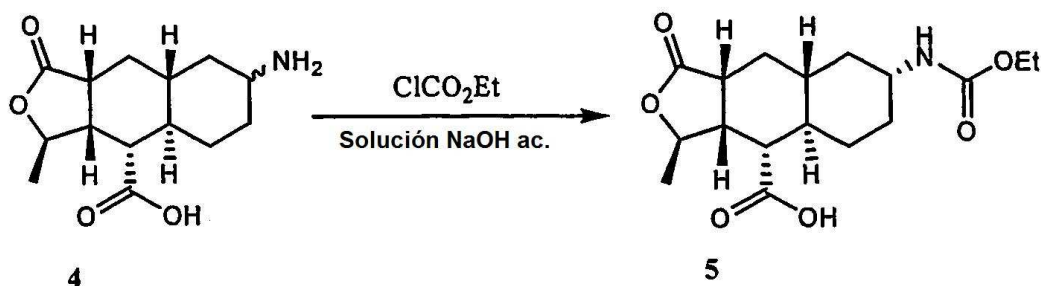
consideró que la reacción se había completado, la solución se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 42 l y después se enfrió hasta una temperatura entre 0 y 5°C. El producto 3 se filtró, se lavó con agua enfriada y se secó para proporcionar un sólido blancuzco (6,9 kg, rendimiento 76%). P.f. 251°C. RMN de ^1H (DMSO) δ 12,8 (s, 1H), 4,72 (m, J = 5,90 Hz, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,40 (m, J = 6,03 Hz, 2H), 2,21 (dd, J = 19,0, 12,8 Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,87 (c, J = 8,92 Hz, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,35 (c, J = 12,6 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 5,88 Hz, 3H). EM (ESI) M+1 m/z calculado 267, encontrado 267.

Ejemplo 2 - Preparación del Compuesto 4

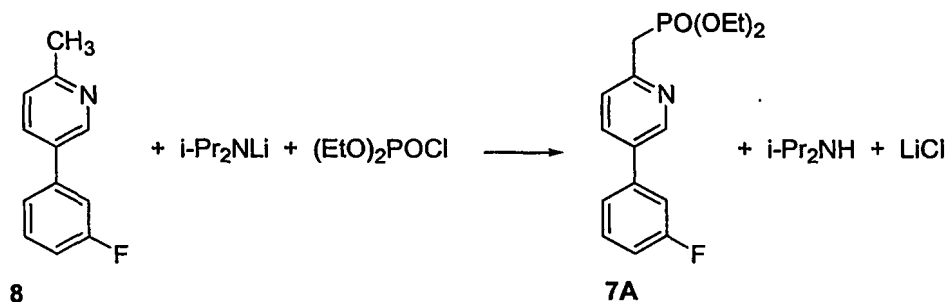


Se disolvieron 7,4 kg de formiato amónico en 9 l de agua a 15-25°C y después se enfriaron hasta 0-10°C. Se cargaron 8,9 kg del Compuesto 3 a 0-15°C, seguido por una adición de 89 l de 2B de alcohol etílico. El lote se enfrió hasta 0-5°C. Se cargaron 0,9 kg de 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) y 9 l de agua. Después, el lote se calentó hasta 18-28°C y se agitó durante 5 horas, manteniendo la temperatura entre 18-28°C. Una vez que se consideró que la reacción estaba completa se cargaron 71 l de agua. El lote se filtró y la torta del catalizador húmedo se lavó después con 80 l de agua. El pH del filtrado se ajustó hasta 1-2 con una solución de ácido clorhídrico acuoso 4N. La solución se usó en la siguiente etapa del procedimiento sin aislamiento adicional. Normalmente el rendimiento es cuantitativa. P.f. 216,4°C. RMN de ^1H (D_2O +1 gota de HCl) δ 3,15 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,48 (dd, J=5,75Hz, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,20 (m, 6H), 1,18 (m, 1H), 0,98 (c, J=2,99Hz, 1H).

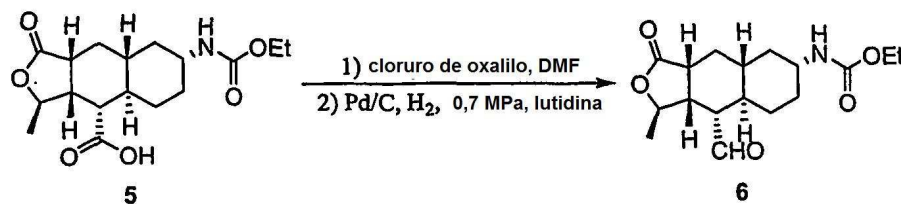
Ejemplo 3 - Preparación del Compuesto 5:



A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador, un termómetro y un tubo de entrada para nitrógeno se añadió una solución del Compuesto 4 en etanol acuoso (100 g de sustancia activa en 2870 ml). La solución se concentró hasta aproximadamente 700 ml a presión reducida a una temperatura de 35°C a 40°C para eliminar el alcohol etílico. La mezcla homogénea resultante se enfrió hasta 20°C a 30°C y su pH se ajustó a un intervalo de 12 a 13 con 250 ml de una solución al 25% de hidróxido sódico manteniendo la temperatura a 20-30°C. Después, lentamente se añadieron al lote 82 ml de cloroformiato de etilo durante un periodo de 1 hora, manteniendo la temperatura del lote a de 20°C a 30°C y se envejeció durante 30 minutos adicionales. Una vez que se consideró que la reacción se había completado, el lote se acidificó hasta un pH de 7 a 8 con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%) y 750 ml de acetato de etilo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó adicionalmente hasta un pH de 2 a 3 con una solución al 35% de ácido clorhídrico. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 750 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (200 ml). Se aisló el Compuesto 5 de la capa orgánica mediante cristalización en una mezcla de acetato de etilo y heptano (mezcla 1:1, 1500 ml) a aproximadamente de 70°C a 80°C. El sólido se filtró a una temperatura de 50°C a 60°C, se lavó con heptano y después se secó para proporcionar un sólido blancuzco (rendimiento 50%). P.f. 197,7°C. RMN de ^1H (CD_3CN) δ 5,31 (s ancho, 1H), 4,67 (dt, J = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 4,03 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 1,87 - 1,92 (m, 1H), 1,32 - 1,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 5,92 Hz, 3H), 1,30 - 1,25 (m, 6H), 0,98 (ct, J = 15,7, 3,18 Hz, 2H). EM (ESI) M+1 m/z calculado 340, encontrado 340.

Ejemplo 4- Preparación del Compuesto 7A

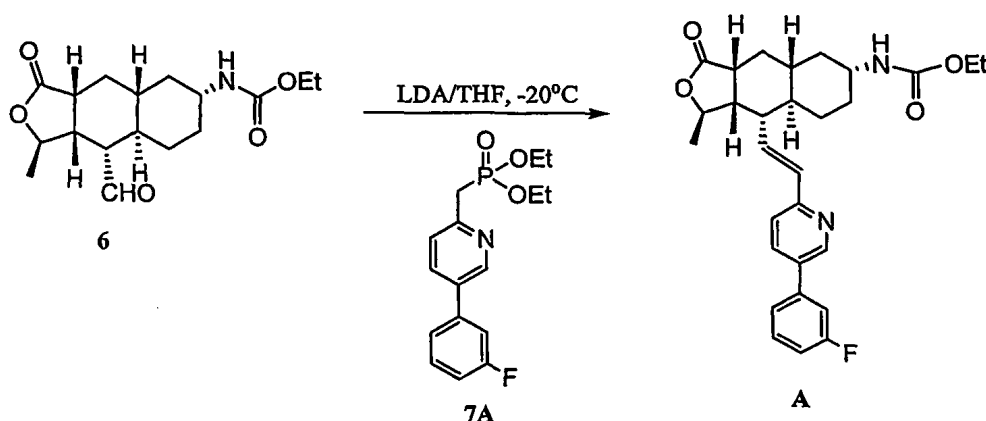
- 5 A un matraz de 10 l de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador, un termómetro y un tubo de entrada para nitrógeno se añadieron 200 g del Compuesto **8** (1,07 mol de 100 g de Synergetica, Philadelphia, Pennsylvania). Se añadió THF (1000 ml) para disolver el Compuesto **8**. Después de enfriar la solución hasta -80°C a -50°C se añadió LDA 2,0M en hexano/THF (1175 ml, 2,2 eq.) manteniendo la temperatura del lote por debajo de -50°C. Después de aproximadamente 15 minutos de agitación a una temperatura de -80°C a -50°C se añadió clorofosfato de dietilo (185 ml, 1,2 eq.) manteniendo la temperatura del lote por debajo de -50°C. La mezcla se agitó a una temperatura de -80°C a -50°C durante aproximadamente 15 minutos y se diluyó con n-heptano (1000 ml). Esta mezcla se calentó hasta aproximadamente -35°C y se inactivó con cloruro amónico acuoso (400 g en 1400 ml de agua) a una temperatura por debajo de -10°C. Esta mezcla se agitó a una temperatura de -15°C a -10°C durante aproximadamente 15 minutos, seguido por agitación a una temperatura de 15°C a 25°C durante aproximadamente 15 minutos. La capa acuosa dividió y se extrajo con tolueno (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con ácido clorhídrico 2N (700 ml) dos veces. Las capas del ácido clorhídrico que contenían producto se combinaron y se añadieron lentamente a una mezcla de tolueno (1200 ml) y carbonato potásico acuoso (300 g en 800 ml de agua) a una temperatura por debajo de 30°C. La capa acuosa se extrajo con tolueno (1200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío hasta aproximadamente 600 ml y se filtraron para eliminar las sales inorgánicas. Se añadió al filtrado n-heptano (1000 ml) a aproximadamente 55°C. La mezcla se enfrió lentamente hasta 40°C, se sembró y se enfrió más lentamente hasta -10°C. La suspensión espesa se envejeció a aproximadamente -10°C durante 1 hora, se filtró, se lavó con n-heptano y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro (294 g, rendimiento 85%). P.f. 52°C (punto de inicio en DSC). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,73 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,08 (dt, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 4,09 (m, 4H), 3,48 (d, $J = 22,0$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). EM (ESI) para M+H calculado 324, encontrado 324.

Ejemplo 5- Preparación del Compuesto 6

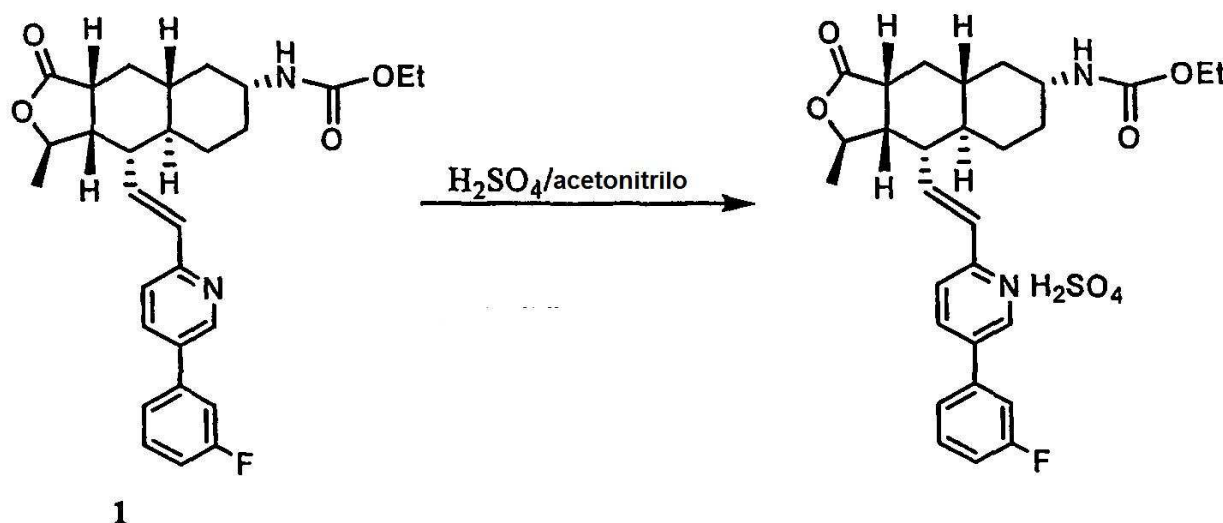
- 30 A un matraz de tres bocas equipado con un agitador, un termómetro y nitrógeno inerte se añadieron la solución del producto bruto del Compuesto **5** (que contiene aproximadamente 31 g del Compuesto **5** en 300 ml de la solución) y DMF anhidro (0,05 ml). Una vez que la mezcla se agitó durante 5 minutos, lentamente se añadió cloruro de oxalilo (12,0 ml) manteniendo la temperatura del lote entre 15 y 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente una hora después de la adición y se comprobó la finalización de la reacción mediante RMN. Una vez que se consideró que la reacción estaba completa, la mezcla se concentró al vacío hasta 135 ml manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 30°C. El exceso del cloruro de oxalilo se eliminó completamente mediante dos ciclos de concentración al vacío a una temperatura inferior a 50°C con reposición de tolueno (315 ml) cada vez, dando como resultado un volumen final de 68 ml. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de 15 a 25°C, tras lo cual se añadieron THF (160 ml) y 2,6-lutidina (22 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas a una temperatura de 20 a 25°C a 0,7 MPa de hidrógeno en presencia de Pd/C al 5% seco (9,0 g). Una vez que se consideró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el

catalizador. Se añadió más THF para aclarar el hidrogenador y el catalizador, y la mezcla de reacción se filtró de nuevo a través de celote. Los filtrados combinados se concentraron al vacío a una temperatura inferior a 25°C hasta 315 ml. Se añadieron MTBE (158 ml) y una solución acuosa al 10% de ácido fosfórico (58 ml) para una extracción exhaustiva a 10°C para eliminar 2,6-lutidina. Después se eliminó el ácido fosfórico extrayendo la capa orgánica con una solución muy diluida de bicarbonato sódico acuoso (aproximadamente 2%), a la que le siguió un lavado con salmuera diluida. La solución orgánica se concentró atmosféricamente hasta un volumen de 90 ml para la sustitución del disolvente. Se añadió IPA (315 ml) a la solución del producto bruto concentrado. El disolvente residual restante se purgó hasta $\leq 0,5\%$ de THF (mediante CG) mediante concentración repetida al vacío hasta 68 ml, con reposición de IPA (315 ml) antes de cada concentración. La solución de IPA concentrada (68 ml) se calentó hasta 50°C para iniciar la cristalización. A esta mezcla se añadió, muy lentamente, n-heptano (68 ml) manteniendo la temperatura del lote a 50°C. La mezcla de cristalización se enfrió muy lentamente durante 2,5 horas hasta 25°C. Muy lentamente se añadió n-heptano adicional (34 ml) a la mezcla de suspensión a 25°C. La mezcla se enfrió adicionalmente hasta 20°C y se envejeció a dicha temperatura durante aproximadamente 20 horas. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de disolventes de 25% de IPA en n-heptano y después se secó para proporcionar 19,5 g de un sólido de color beige del Compuesto **6** (Rendimiento: 66%) P.f. 169.3°C. RMN de ^1H (CD_3CN) δ 9,74 (d, J = 3,03 Hz, 1H), 5,42 (ancho, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,03 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 3,43 (ct, J = 3,80, 7,84 Hz, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,50 (dt, J = 3,00, 8,52 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,82 (dt, J = 3,28, 9,75 Hz, 2H), 1,54 (cd, J = 3,00, 10,5 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 5,97 Hz, 3H), 1,20 (m, 6H), 1,03-0,92 (m, 2H). EM (ESI) m/z (M++1): calculado 324, encontrado 324.

Ejemplo 6- Preparación del Compuesto A



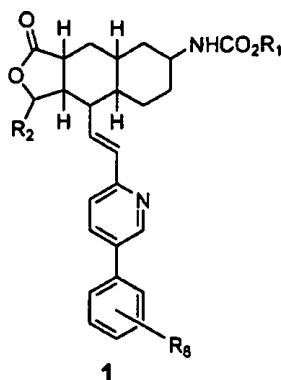
A un matraz de tres bocas equipado con un agitador, un termómetro y nitrógeno inerte se añadió **7A** (13,0 g), THF (30 ml). La mezcla se enfrió hasta una temperatura por debajo de 20°C, tras lo cual se añadió lentamente diisopropilamida ("M", 20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional (Solución A). A otro matraz se añadió **6** (10,0 g) y THF (75 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos y, después, se transfirió lentamente a la solución **A** manteniendo la temperatura por debajo de -20°C. La mezcla se agitó a una temperatura por debajo de -20°C durante una hora adicional antes de inactivar la reacción añadiendo 20 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C y el pH se ajustó hasta de aproximadamente 7 mediante la adición de H_2SO_4 al 25% (11 ml). La mezcla se calentó adicionalmente hasta 20°C y después se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y 70 ml de agua. Las dos fases que se habían formado se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Después, los disolventes THF y acetato de etilo se sustituyeron por etanol y el Compuesto **A** se precipitó en forma de un sólido cristalino en etanol, sembrando a una temperatura de 35°C a 40°C. Después de enfriar hasta 0°C, la suspensión se agitó durante una hora adicional y, después, el producto se filtró y se lavó con etanol frío. El producto se secó a 50-60°C al vacío para proporcionar un sólido blancuzco. Rendimiento: 12,7 g, (90%). P.f. 104,9 C (punto de inicio en DSC). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, J = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,66 (m, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,30 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,19 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (m, 1H), 0,84 (m, 1H). EM (EI) m/z: calculado 492, encontrado 492.

Ejemplo 7- Preparación de una sal ácida (bisulfato) del compuesto A:

- 5 El Compuesto **1A** (5 g) se disolvió en aproximadamente 25 ml de acetonitrilo. La solución se agitó durante aproximadamente 10 minutos y después se calentó hasta aproximadamente 50°C. A la mezcla de reacción calentada se añadió aproximadamente 6 ml de ácido sulfúrico 2M en acetonitrilo. La sal sólida del Compuesto **A** precipitó durante la adición de ácido sulfúrico en acetonitrilo. Después de la adición de la solución de ácido sulfúrico, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de enfriar hasta la temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se lavó con aproximadamente 30 ml de acetonitrilo. El sólido húmedo se secó al vacío a temperatura ambiente durante 1 hora y a 80°C durante aproximadamente 12 horas para proporcionar aproximadamente 5 g de sólido blanco (rendimiento 85%). P.f. 217,0 °C. RMN de ¹H (DMSO) 9,04 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 10,4, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,69 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 2H), 3,35 (s ancho, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,27 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,85 (m, 1H). EM (EI) m/z calculado 590, encontrado 492.

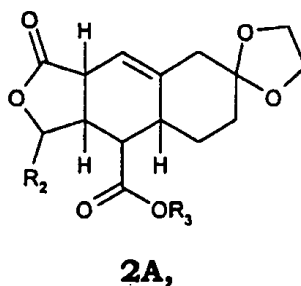
REIVINDACIONES

1. Un procedimiento para preparar el Compuesto 1:

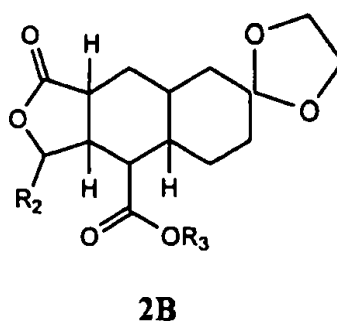


5 en la que R_1 y R_2 se seleccionan, dada uno de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; y R_8 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y $-COOR_9$, en el que R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , fenilo y bencilo, comprendiendo dicho procedimiento:

(a) reducir un Compuesto **2A**:

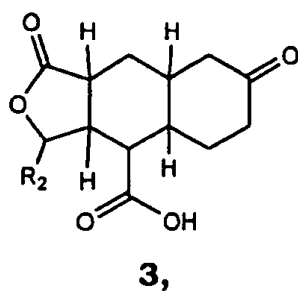


10 en la que R_2 es como se ha definido con anterioridad, y R_3 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo, para formar **2B**;



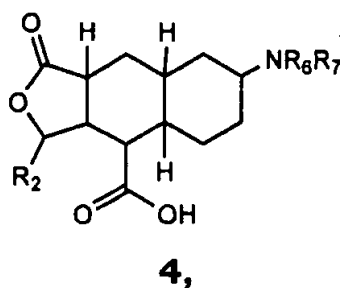
seguido por hidrólisis de **2B** para dar un compuesto de fórmula 3:

15



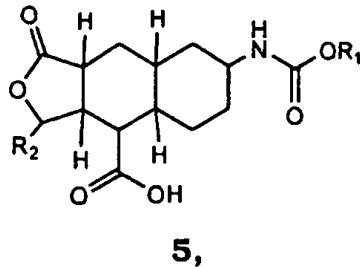
en la que R_2 es como se ha definido anteriormente.

(b) aminor el Compuesto **3** para dar el Compuesto **4**:



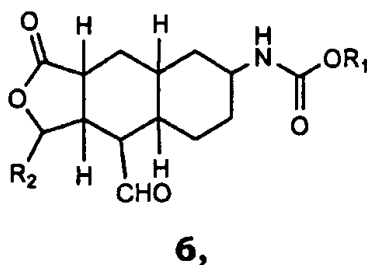
- 5 en la que R_2 es como se ha definido con anterioridad, R_6 es H y R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

(c) convertir el Compuesto **4** en el Compuesto **5**:



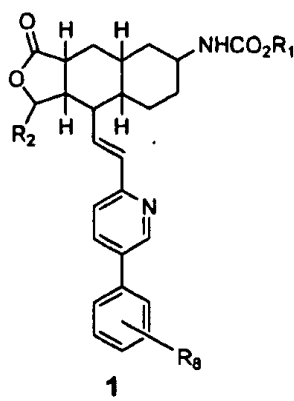
en la que R_1 y R_2 son como se ha definido con anterioridad;

- 10 (d) convertir el Compuesto **5** en el Compuesto **6**:



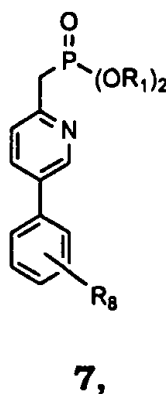
en la que, R_1 y R_2 son como se ha definido con anterioridad; y

(e) convertir el Compuesto **6** en el Compuesto **1**



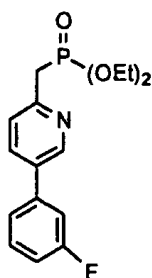
en la que:

- 5 cada alquilo, incluida la porción alquilo de cada alcoxi, alquiltio, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -C(O)O-alquilo y arilalquilo, está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxí, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo; en el que los alquilos de -N(alquilo)₂ pueden ser iguales o diferentes; cada cicloalquilo, incluida la porción cicloalquilo de cada -NH(cicloalquil) está opcionalmente sustituido; cada arilo, incluida la porción arilo de cada arilalquilo, está opcionalmente sustituido; y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido.
- 10 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende hacer reaccionar el Compuesto **1** con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable.
- 3.- El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico y metanosulfónico.
- 15 4.- El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal bisulfato.
- 5.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el Compuesto **1** se convierte en su sal bisulfato haciendo reaccionar dicho compuesto con ácido sulfúrico.
- 6.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el Compuesto **6** se hace reaccionar con el Compuesto **7**:



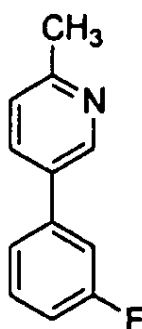
- 20 en la que, R₁ y R₈ son como se ha definido con anterioridad, para dar el Compuesto **1**.

7.- El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el Compuesto **7** tiene la estructura **7A**:



7A ,

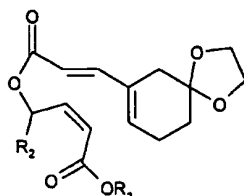
en la que dicho compuesto **7A** se prepara esterificando el Compuesto **8**:



8

con un éster fosfato para dar el Compuesto **7A**.

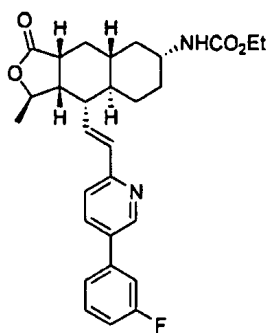
- 5 8.- El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el Compuesto **8** se prepara haciendo reaccionar 3-bromo-6-metilpiridina con ácido 3-fluorofenilborónico.
- 9.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el Compuesto **4** se convierte en el Compuesto **5** haciendo reaccionar el Compuesto **4** con un haloformiato de alquilo.
- 10.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el Compuesto **5** se convierte en el Compuesto **6** haciendo reaccionar el Compuesto **5** con cloruro de oxalilo en presencia de DMF, seguido por reducción.
- 11.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el Compuesto **2A** se prepara ciclando el compuesto **9**:



9,

en la que, R_2 y R_3 son como se ha definido con anterioridad;

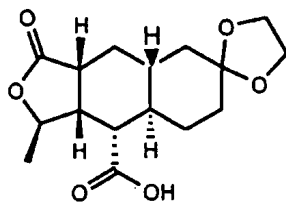
- 12.- Un procedimiento para preparar el Compuesto **A**:



A

que comprende:

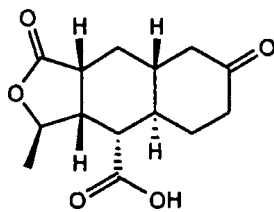
(a) hidrolizar el Compuesto **2B**:



2B

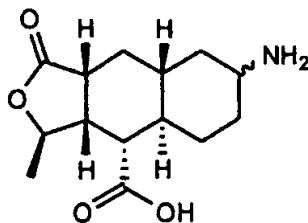
5

para dar el Compuesto **3**:



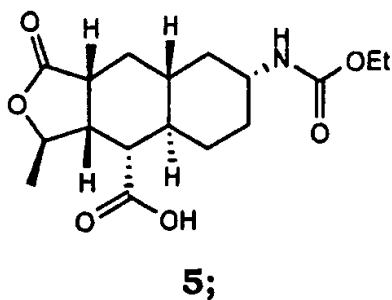
3;

10 (b) aminor el Compuesto **3** para dar el Compuesto **4**:

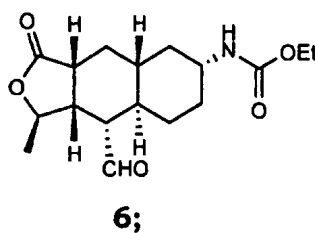


4;

(c) convertir el Compuesto **4** en el Compuesto **5**:



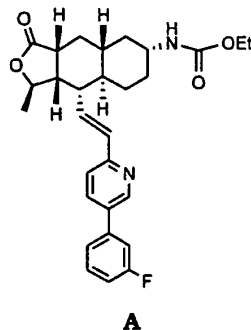
(d) convertir el Compuesto **5** en el Compuesto **6**:



5

y

(e) convertir el Compuesto **6** en el Compuesto **A**:

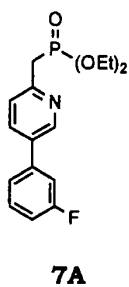


13.- El procedimiento de la reivindicación 12, que además comprende hacer reaccionar el Compuesto **A** con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10

14.- El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal bisulfato.

15.- El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el Compuesto **6** se hace reaccionar con el Compuesto **7A**:



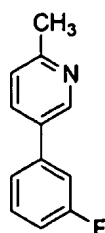
15 para dar el Compuesto **A**:

16.- El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el Compuesto **7A** se trata con una base para formar un carbanión y el compuesto **6** se trata después con el carbanión.

17.- procedimiento de la reivindicación 16 en el que dicha base se selecciona del grupo que consiste en bases de organolitio y bases de hidruro metálico.

5 18.- El procedimiento de la reivindicación 16, en la que dicha base es LDA.

19.- El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el Compuesto **7A** se prepara esterificando el Compuesto **8**:



8

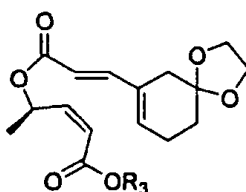
con un éster fosfato para dar el Compuesto **7A**.

10 20.- El procedimiento de la reivindicación 19, en el que el Compuesto **8** se prepara haciendo reaccionar 3-bromo-6-metil-piridina con ácido 3-fluorofenilborónico.

21.- El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el Compuesto **4** se convierte en el Compuesto **5** haciendo reaccionar el Compuesto **4** con un haloformiato de alquilo.

15 22.- El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el Compuesto **5** se convierte en el Compuesto **6** haciendo reaccionar el Compuesto **5** con cloruro de oxalilo en presencia de DMF, seguido por hidrogenación en presencia de terc-amina.

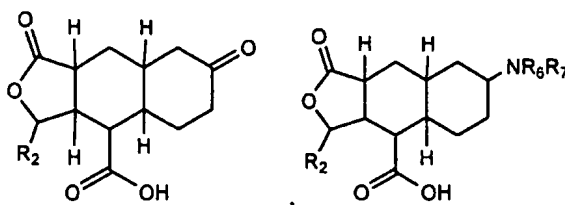
23.- El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el Compuesto **2B** se prepara ciclando el compuesto **9**:

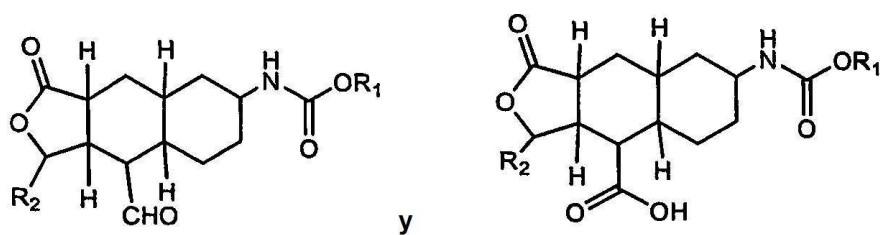


9

en el que R₃ es H.

24. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas siguientes:





en las que R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, R_6 es H, y R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; en el que:

- 5 cada alquilo, incluida la porción alquilo de cada alcoxi, alquiltio, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂ y -C(O)O-alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo; en el que los alquilos de -N(alquilo)₂ pueden ser iguales o diferentes; cada cicloalquilo, incluida la porción cicloalquilo de cada -NH(cicloalquil) está opcionalmente sustituido; cada arilo, está opcionalmente sustituido; y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido.
- 10

25.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

