

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 585**

51 Int. Cl.:
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08709206 .0**
96 Fecha de presentación: **25.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2131843**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE GLYT-1.**

30 Prioridad:
05.03.2007 EP 07103485

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:
PFLEGER, Christophe;
WALDMEIER, Pius y
WANG, Shaoning

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

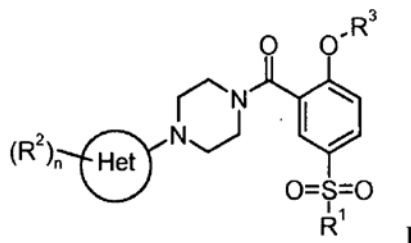
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 375 585 T3

DESCRIPCIÓN

Proceso para la síntesis de inhibidores de GlyT-1

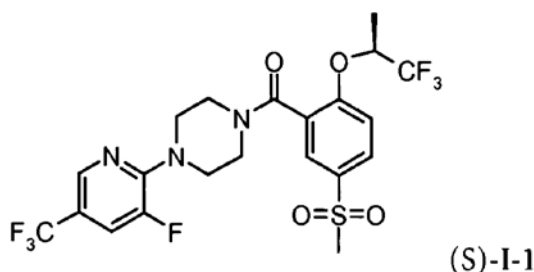
La presente invención se refiere a una nueva síntesis escalable de compuestos de fórmula general



en la que

- 10 Het es un grupo heteroarilo de 6 miembros, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno;
 R^1 es (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₆) cicloalquilo, NR^4R^5 ó (C₁-C₆) alquilo sustituido por halógeno;
 R^2 es hidroxilo, halógeno, NO₂, CN, (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₆) cicloalquilo, (C₁-C₆) alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆) alquilo sustituido por hidroxilo, (CH₂)₀-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₆) alcoxi sustituido por halógeno, NR^4R^5 , C(O) R^6 ó SO₂ R^7 ;
 R^3 es (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₆) cicloalquilo o (C₁-C₆) alquilo sustituido por halógeno;
 R^4 y R^5 de forma independiente el uno del otro son hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
 R^6 es hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi ó NR^4R^5 ;
 R^7 es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, (CH₂)₀-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (CH₂)₀-(C₃-C₆)-alcoxi ó NR^4R^5 ;
 n es 1, 2 ó 3,
 o es 0, 1 ó 2,
 y sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácidos a los mismos.

El compuesto más preferente preparado por la nueva síntesis escalable es el compuesto de fórmula



Tal como se define en la fórmula I, el término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor y bromo.

- El término "alquilo" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo en el que el residuo alquilo es tal como se ha definido anteriormente, y que se está unido a través de un átomo de oxígeno.

- El término "heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno" se refiere a un radical aromático monovalente, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o 1,3,5-triazinilo.

El término "alcoxi, sustituido por halógeno" se refiere a un residuo alcoxi tal como se ha definido anteriormente en el que, como mínimo, un átomo de hidrógeno es sustituido por halógeno.

- El término "alquilo, sustituido por halógeno" indica un residuo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que, como mínimo, un átomo de hidrógeno es sustituido por halógeno, por ejemplo, los siguientes grupos: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₂CHF₂, CF₂CHFCF₃, C(CH₃)₂CF₃, CH(CH₃)CF₃ ó CH(CH₂F)CH₂F.

El término "alquilo, sustituido por hidroxilo" indica un residuo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que, como mínimo, un átomo de hidrógeno es sustituido por un grupo hidroxilo, por ejemplo, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ó $\text{CH}_2\text{C}[(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{OH}$.

5 El término "sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido" abarca sales de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, tartárico ácido metan-sulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

10 La presente invención se refiere a una nueva y eficaz síntesis de 5 etapas escalable para compuestos de fórmula general I, que son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que son selectivos para los inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

15 Los inhibidores de los transportadores de glicina son adecuados para el tratamiento de enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas. La mayoría de los estados de las enfermedades implicadas son psicosis, esquizofrenia (Armer RE y Miller DJ, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001), desórdenes del carácter psicótico tales como desórdenes depresivos graves, desórdenes del carácter asociados con desórdenes psicóticos tales como manías o depresión aguda, asociadas con desórdenes bipolares y desórdenes del carácter asociados con esquizofrenia, (Pralong ET y otros, Prog. Neurobiol, 67: 173-202, 2002), desórdenes por autismo (Carlsson ML, J. Neural Trans., 105: 525-535, 1998), desórdenes cognitivos tales como demencias, incluyendo demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer, desórdenes de memoria en un mamífero, incluido un ser humano, desórdenes por déficit de atención y dolor (Armer RE y Miller DJ, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001).

La indicación más preferente para compuestos de fórmula I es la esquizofrenia.

25 La esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora caracterizada por episodios de síntomas positivos, tales como delirios, alucinaciones, desórdenes mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes tales como reducción de afecto, empeoramiento de la atención y aislamiento social y alteraciones cognitivas (Lewis DA y Lieberman JA, Neuron, 28:325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de "hiperactividad dopaminérgica", lo que ha conducido a intervenciones terapéuticas que comportan el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR. Exp. Opin. Ther. Targets, 5 (4): 507-518, 2001; Nakazato A y Okuyama S, y otros, Exp. Opin. Ther. Patents, 10 (1): 75-98, 2000). Este enfoque farmacológico es poco adecuado para síntomas negativos y cognitivos que son los mejores indicadores de los resultados funcionales (Sharma T., Br.J. Psychiatry, 174 (suppl. 28): 44-51, 1999).

35 Los compuestos de fórmula I son compuestos conocidos, descritos en el documento WO 2005/014563.

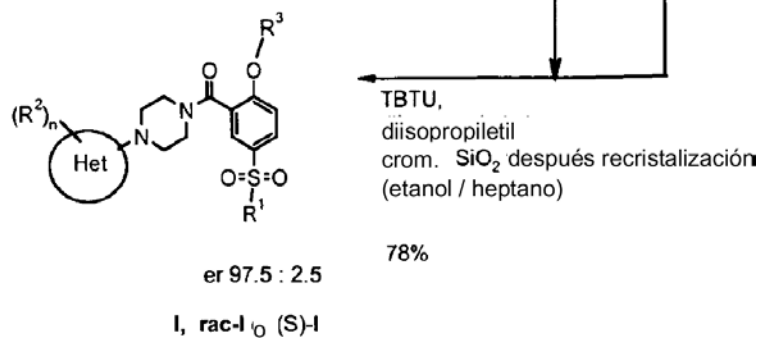
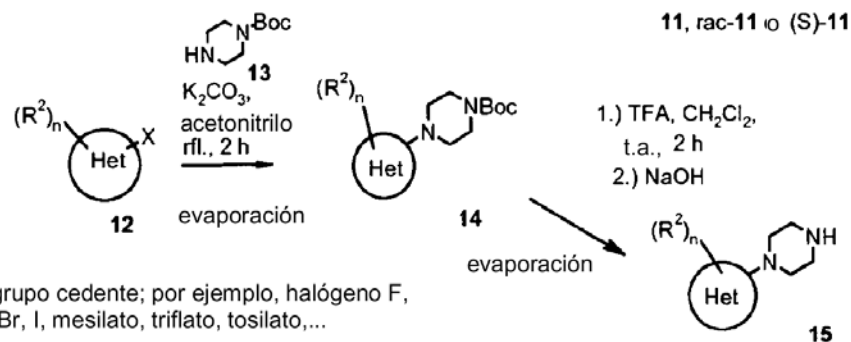
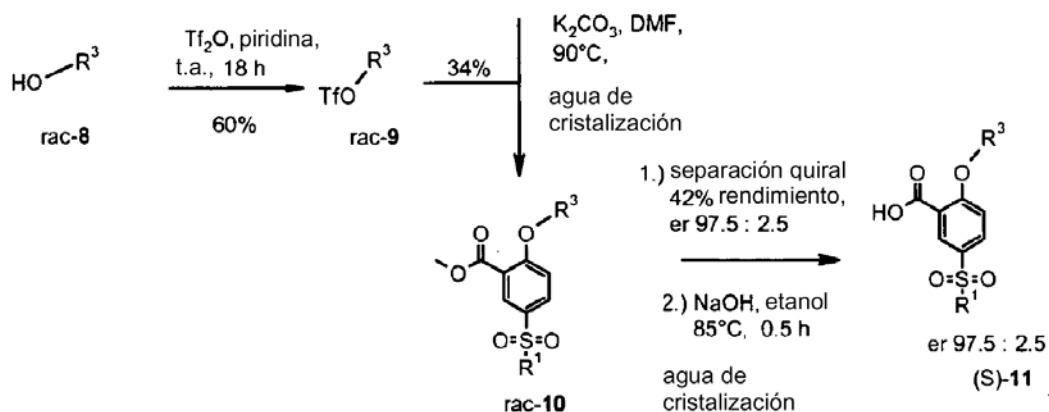
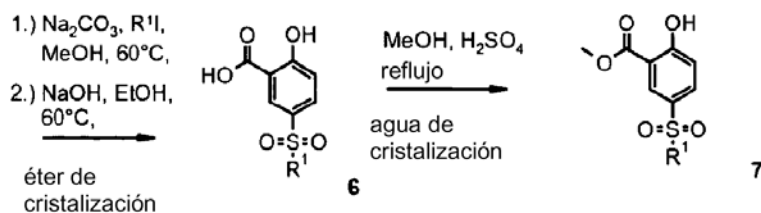
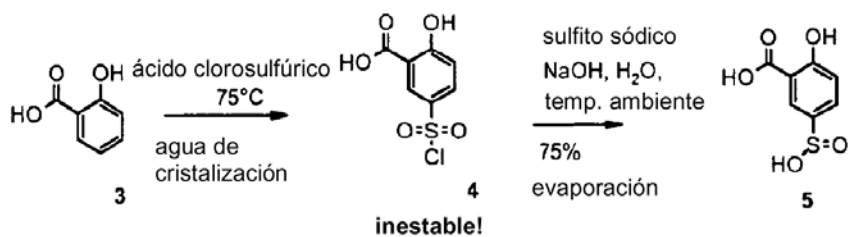
Además, el documento WO 2006/061135 describe la preparación de compuestos de la presente fórmula 11 utilizando ácido 2-cloro-5-metansulfonil-benzoico en vez de ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico tal como se describe en la presente invención, pero utilizando diferentes condiciones de reacción.

40 Los compuestos que se describen han sido preparados, por ejemplo, de acuerdo con el esquema general 1:

Esquema 1

45 Se han preparado compuestos de fórmula general I por reacción derivados de piperazina de fórmula 15 con un ácido correspondiente de fórmula 11 en presencia de un agente activante tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato). Derivados de piperazina de fórmula 15 han sido preparados por calentamiento de la correspondiente piperazina 13 N-protegida con HetX 12 en presencia de una base, seguido de fraccionamiento del grupo protector. El grupo protector era típicamente tert-butoxicarbonilo (Boc).

50 Más específicamente, un compuesto de fórmula I pudo ser preparado tal como se describe en el esquema I, en una síntesis de 12 etapas.



La síntesis del bloque 15 constituyente de piperazina comenzó a partir de un compuesto de fórmula 12, por ejemplo, 2,3-dicloro-5-trifluorometil-piridina o del costoso compuesto 2-Cl, 3-F, 5-trifluorometil-piridina mediante intercambio de halógeno a 14. La sustitución nucleofílica con costosa Boc-piperazina 13 y posterior desprotección Boc proporcionó el derivado de piperazina 15 en un rendimiento apropiado de 23 a 30%.

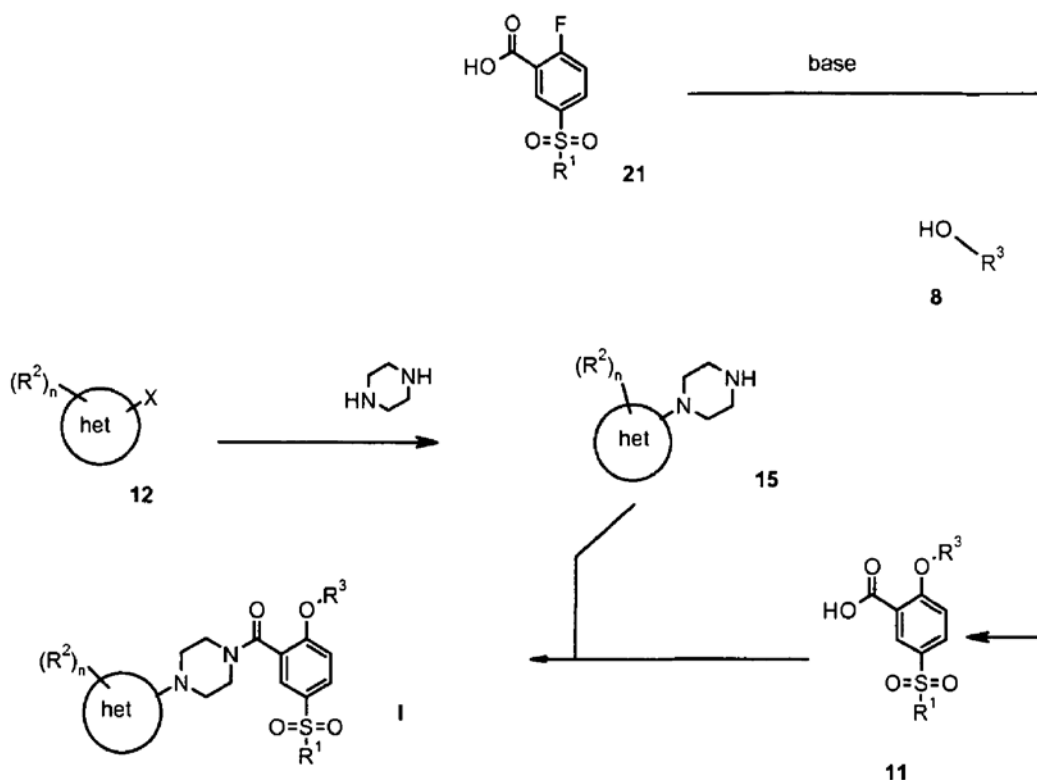
Los inconvenientes principales de la síntesis mostrada anteriormente con respecto a la escalabilidad fueron:

- la manipulación del ácido clorosulfúrico para la preparación de 4,
- la inestabilidad de 4,
- el rendimiento global bajo de 7,
- la separación quiral de HPLC de 10,
- la costosa síntesis de 14 con bajo rendimiento,
- la purificación muy difícil de 14,
- la costosa Boc-piperazina 13 y
- la purificación cromatográfica del bloque constituyente 15.

Es objetivo de la presente invención una nueva síntesis escalable, corta y eficaz de inhibidores de GlyT-1 de fórmula I, en especial para el compuesto específico [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina-1-il]-[5-metansulfonil-2-(S)-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona con una fuente económica y una síntesis practicable y económica de los materiales iniciales.

Este problema ha sido solucionado mediante el uso de la síntesis que se describe en los esquemas 2 y 3. Pueden ser preparados compuestos racémicos de fórmula I de acuerdo con el esquema 2:

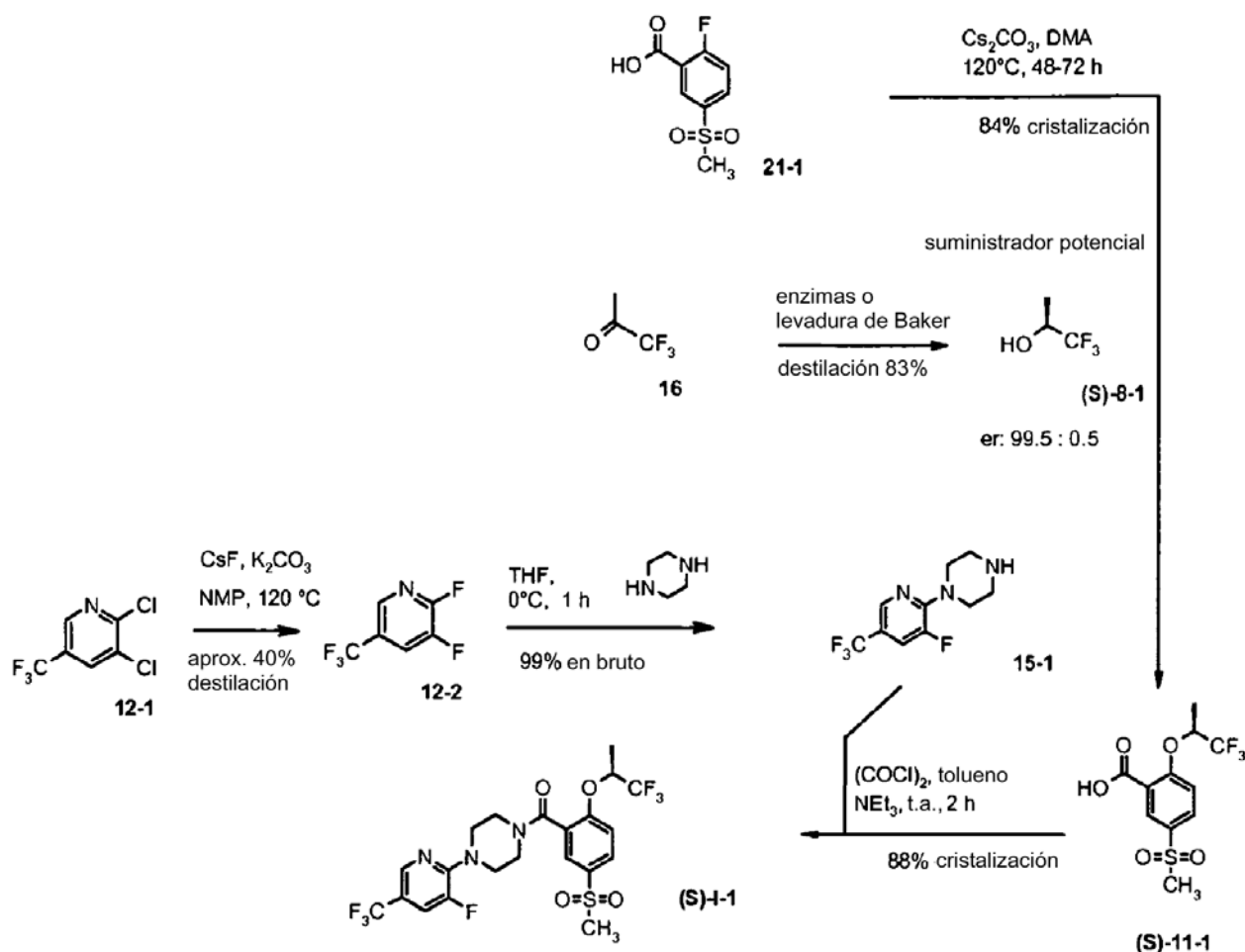
Esquema 2



en el que X es un grupo cedente tal como halógeno (F, Cl, Br, I, mesilato, triflato o tosilato), R¹, R², het y n son los descritos anteriormente y R³ es alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno.

Esquema 3

Los correspondientes enantiómeros S pueden ser preparados de acuerdo con el esquema 3.



Se ha establecido una nueva síntesis escalable corta y eficaz de 5(2+2+1) etapas para el inhibidor de GlyT-1 de fórmula I al sustituir la síntesis conocida no escalable. La síntesis empieza con la transformación del ácido fluoro-metansulfonil-benzoico 21 ó 21-1 en el derivado del ácido benzoico 11, rac 11 o (S)-11-1 aplicando HOR³ 8 o trifluoro-isopropanol (S)-8-1. El (S)-8-1 es producido mediante reducción asimétrica de trifluoroacetona (16) con levadura de Baker con un rendimiento de 83% después de destilación, o mediante reducción asimétrica con catalizadores Ru. El bloque componente de piperazina 15 ó 15-1 se sintetiza en dos etapas a partir de un compuesto de fórmula 12 ó 12-1, tal como dicloro-trifluorometil-piridina (12-1). La reacción de 12-1 con CsF y K₂CO₃ en NMP proporciona la correspondiente difluoro trifluorometil piridina (12-2), que después de reacción con piperazina condujo a 15 ó 15-1. El acoplamiento de 15 ó 15-1 con el correspondiente clorhidrato de 11, rac-11 o (S)-11-1 proporciona después de la cristalización del compuesto final I, rac-I o (S)-I-1 en aprox. 74% de rendimiento global.

Este nuevo procedimiento se describe a continuación con más detalle:

1. Reducción asimétrica de trifluoroacetona (16)

a) con levadura de Baker

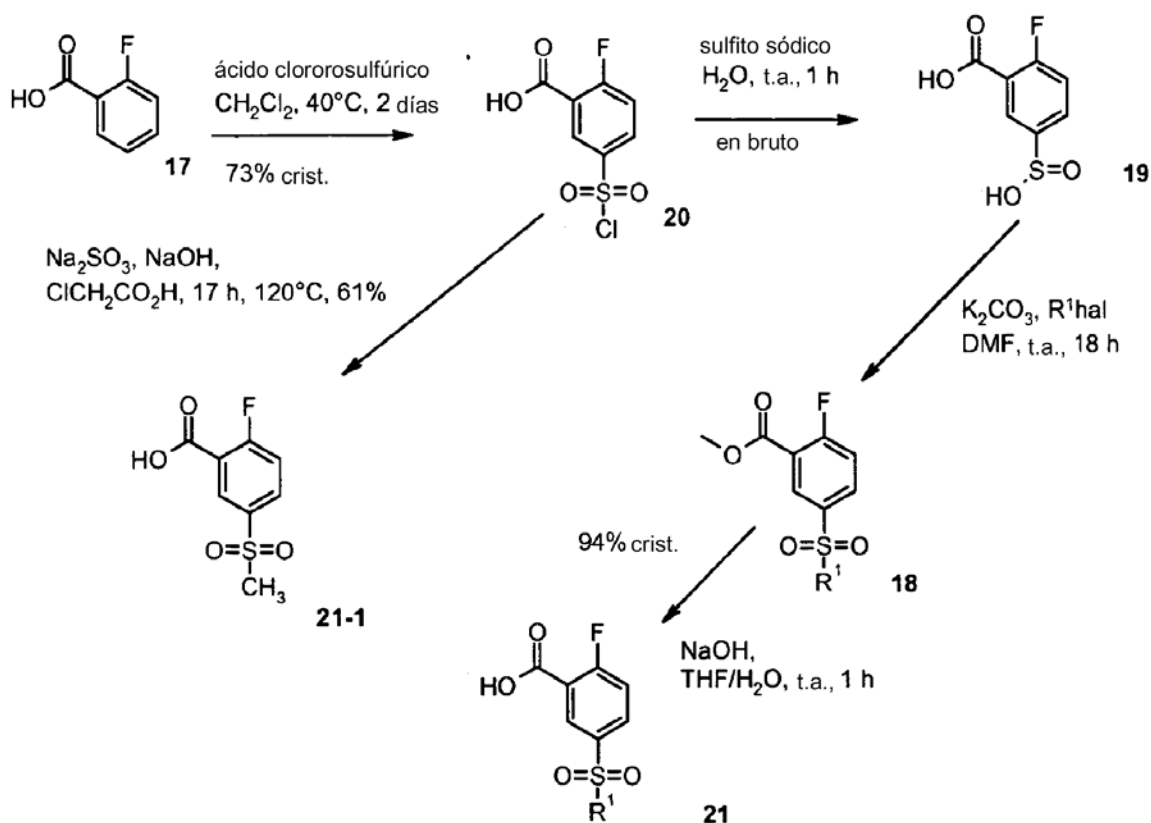
Si bien (S)-8-1 fue preparada satisfactoriamente por resolución racemato enzimático, su desarrollo de la reducción asimétrica de 16 con la levadura de Baker se continuó para disminuir los costes del procedimiento. El objetivo era también aumentar la pureza enantiomérica de (S)-8-1 al optimizar la biotransformación catalizada por la levadura. La levadura de Baker adquirida de Klipfel AG fue elegida (entre aprox. 60 levaduras comprobadas) como biocatalizador por razones de coste y selectividad. Un pre-tratamiento térmico de la levadura aprox. a 50°C durante 2 horas aumentó el ee de 96 a >99%. La optimización de parámetros resultó en un procedimiento en la escala de 10 l con una concentración de sustrato de 3% (peso/volumen) y con rendimientos de biotransformación aprox. de 83 a 96% después de 5 a 6 días. El subproducto principal formado durante el tratamiento térmico de la levadura con la biotransformación descrita anteriormente fue etanol. Se desarrolló un procedimiento de aislamiento del producto basado únicamente en la destilación y rectificación. Se obtuvo (S)-trifluoro-isopropanol (S)-8-1 (etanol <0,1%) altamente purificado como un azeótropo con 5% de agua. Después de escalar el proceso a la escala de 800 l se produjeron 21,8 kg (83% de rendimiento aislado) de (S)-trifluoro-isopropanol (S)-8-1, (er = 99,7: 0,3).

Además de la reducción microbiana, el potencial técnico de las deshidrogenasas del alcohol aisladas (ADH) también fue investigado. Fue factible producir cantidades de g de los S y R enantiómeros con un gran exceso enantiomérico. El (S)-8-1 requerido fue obtenido de manera reproducible con un er > 99,5:0,5. No obstante, dado que el mejor ADH de *Sacharomyces cerevisiae* es comercializado solamente como enzima de diagnóstico (Roche Penzberg), la enzima se consideró excesivamente cara.

b) con catalizadores

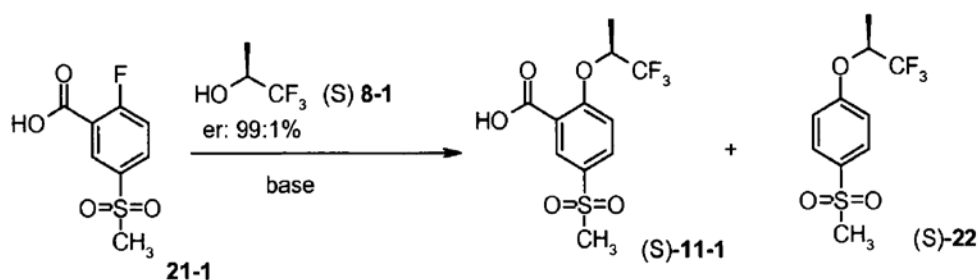
Se pueden preparar también (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (S)-8-1 químicamente y enantioméricamente puros mediante hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoroacetona con complejos de rutenio fosfino en ausencia de una base y un aditivo.

2. Síntesis de materiales iniciales 21 ó 21-1



La intensa solución de problemas de la secuencia de 4 etapas del ácido 2-fluorobenzoico (17) a 21 tuvo éxito con una mejora general del rendimiento de 17 a 50%. La mejora más importante fue alcanzada al optimizar las condiciones de la reacción a 19 con sulfito sódico, seguido por la reacción de alquilación con R^1hal (hal = I, Cl, Br) dando lugar a 21 después de saponificación y cristalización. En una reacción no optimizada se mostró un procedimiento de un solo recipiente de 20 a 21-1 aplicando sulfito sódico en NaOH 32% seguido por el tratamiento de $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ dando lugar a 21-1 en 61% análogo a WO2/07238.

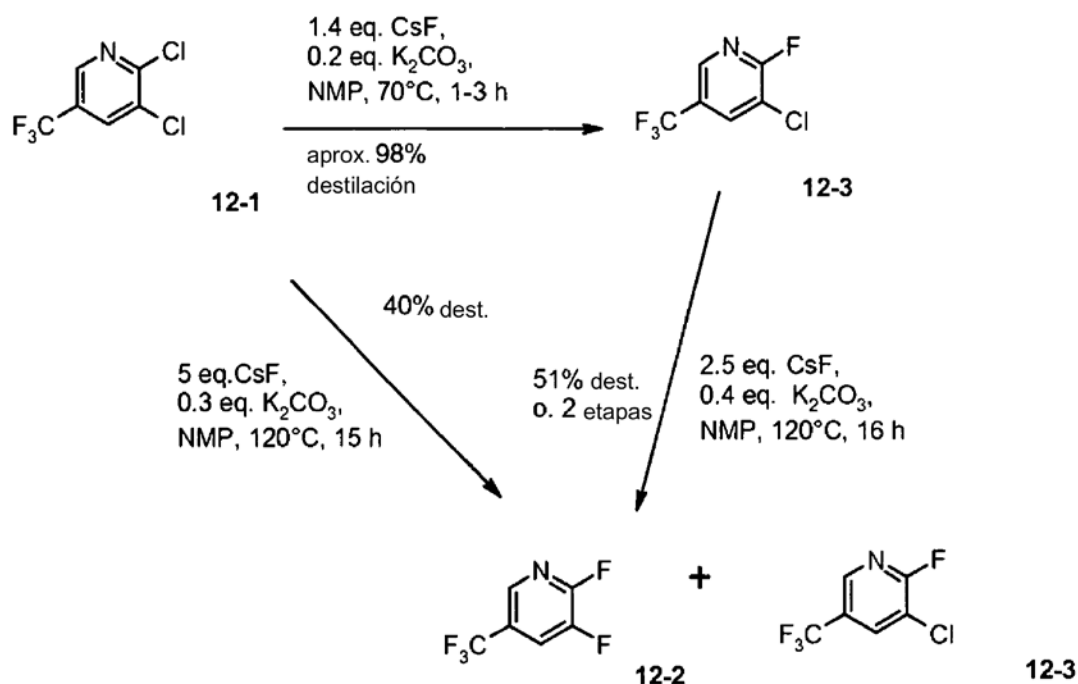
3. Síntesis mejorada de (S)-11-1



Se probaron varios estados para mejorar el estado no técnico original durante la conversión de 21-1 a (S)-11-1 aplicando K_2CO_3 (3 eq.) y (S)-trifluoro-isopropanol (5 eq.) en DMA, irradiación de microondas a 150°C durante 2 horas, dando un rendimiento aproximado de 35% a 71%. Debido a la volatilidad del (S)-trifluoro-isopropanol, la reacción fue llevada a cabo en un recipiente cerrado. Por la sustitución de K_2CO_3 (3 eq., resto de material inicial 40%) por Cs_2CO_3 (3 eq.), se completó la reacción en 3 horas a 150°C sin irradiación. Una temperatura de reacción más baja y una menor cantidad de Cs_2CO_3 condujo a un tiempo de reacción más largo (hasta 20 horas). El objetivo de los inventores era reducir la cantidad del oneroso (S)-trifluoro-isopropanol resultando en una reducción de (S)-8-1 de 5 eq. a 1,25 eq. Las condiciones aplicadas Cs_2CO_3 (1,9 eq.) y (S)-trifluoro-isopropanol (1,4 eq.) en DMA a 120°C (1,5 bar) durante 72 h dio lugar después del proceso a cristales blancos de (S)-11-1 en 84-90%. Un tiempo de reacción prolongado (90 horas) a 150°C y 5 bar condujo al subproducto decarboxilado (S)-22 (hasta 30%), que fue separado del intermediario deseado (S)-11-1 mediante extracción básica.

En detalle, la reacción fue llevada a cabo con 1-5 eq. bases tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Li_2CO_3 ó Cs_2CO_3 , preferentemente 2-3 eq. Cs_2CO_3 en disolventes de alto punto de ebullición tales como NMP ó DMA, preferentemente DMA, por ejemplo, a una temperatura en un rango entre 60°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente entre 100°C y 150°C durante 1 a 90 h, preferentemente 24-48 horas, o con 1-5 eq. bases tales como $NaOtBu$, $LiOtBu$ $KOtBu$ o, preferentemente 1-1,5 eq. $KOtBu$ en disolventes, por ejemplo, tales como DMF ó THF, preferentemente THF, por ejemplo, a una temperatura en un rango entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente entre 20°C y 50°C durante 1 a 30 h, preferentemente 3 a 8 h.

4. Procedimiento optimizado para difluoro trifluorometil piridina (12-2)

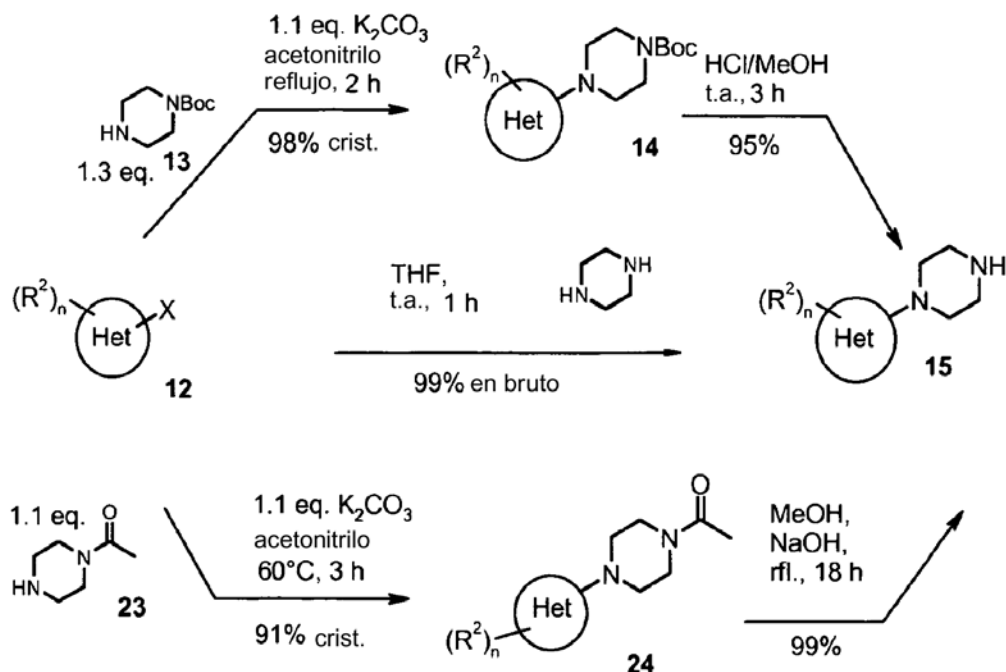


La síntesis del 12-2 fue elaborada empezando del correspondiente compuesto dicloro 12-1 o del muy oneroso compuesto cloro-fluoro 12-3. La reactividad del átomo de cloro en la posición 2 de 12-1 es significativamente mayor en comparación con el átomo de cloro en la posición 3. Basado en el conocido tema de seguridad de DMSO en combinación con bases tales como K_2CO_3 a altas temperaturas tales como 120°C, el DMSO fue sustituido por N-metil-pirrolidinona (NMP). La reacción heterogénica es muy sensible al agua. Trazas de agua llevaron a tiempos de reacción más largos y/o conversión incompleta. Un tiempo de reacción más largo (más de 17 horas a 120°C) o temperatura más alta condujeron, debido a la inestabilidad del producto 12-2, a varios subproductos desconocidos, terminando en un alquitrán negro en el recipiente de reacción. Por lo tanto, fue necesario trabajar con disolvente libre de agua. Se requirió una cantidad sustancial de CsF para esta reacción. El CsF es muy higroscópico y contaminó la mezcla de reacción con agua. Por lo tanto, para eliminar por completo el agua de la mezcla de reacción se evaporó una cantidad definida de NMP antes de la adición del compuesto dicloro 12-1 a la suspensión de K_2CO_3 y CsF en NMP.

Durante el escalado fue difícil controlar la reacción y conseguir 12-2 puro, libre de disolvente, la mezcla de reacción, debido a la pequeña diferencia entre los puntos de ebullición de 12-3 y 12-2. En condiciones de destilación

optimizadas, fue posible obtener el material en una proporción de 12-3 a 12-2 aproximadamente de 0,3 a 99,7 conteniendo DMSO.

5. Síntesis simplificada del componente 15 de la piperazina



en la que X es un grupo cedente tal como F, Cl, Br, I, mesilato, triflato o tosilato.

- De forma habitual, el componente 15 de la piperazina fue sintetizado aplicando 12, bases tales como K_2CO_3 1-3 eq. preferentemente 1,5 eq. y la onerosa Boc-piperazina 1-3 eq. preferentemente 1,1 eq. en disolventes tales como, por ejemplo, THF, tolueno, acetonitrilo, preferentemente acetonitrilo, a una temperatura, por ejemplo, en un rango entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente entre 40°C y 70°C de 1 a 16 h, preferentemente de 3 h. La posterior desprotección de Boc en las condiciones del ácido trifluoro acético en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 3 horas y proceso básico proporcionó 15 en aprox. 88% en dos etapas.

Además, una modificación del procedimiento de desprotección de Boc utilizando HCl en MeOH a temperatura ambiente durante 3 horas proporcionó el 15-HCl cristalino en 93% del rendimiento global, que fue utilizado directamente como sal de HCl en la etapa de acoplamiento final. Debido a su elevado precio, la Boc-piperazina fue sustituida por la económica acetil piperazina proporcionando 24 en 91% después de la cristalización. La desprotección de N-acetil utilizando NaOH acuosa en MeOH en reflujo durante 18 horas condujo a 15 con un rendimiento del 99%.

Un procedimiento de una sola etapa, aplicando piperazina económica en disolventes tales como, por ejemplo, THF, tolueno, acetonitrilo, preferentemente en THF, a una temperatura, por ejemplo, en un rango entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a temperatura ambiente durante 1 a 16 h, preferentemente de 1 h, se desarrolló finalmente proporcionando 15 en bruto después de proceso acuoso en rendimiento cuantitativo.

El 15 en bruto fue acoplado directamente con 11, rac-11 o (S)-11-1 en la etapa final de API I, rac-I o (S)-I. Se comprobaron varios reactivos de acoplamiento tales como TBTU, HBTU, CDI y EDCI (en DMF, THF ó CH_2Cl_2) para este tipo de acoplamiento, de manera que en todos los casos se requirió purificación cromatográfica para conseguir un compuesto final puro de fórmula I, rac-I o (S)-I con un rendimiento de 35 a 78%. El acoplamiento con intermedio de anhídrido mixto aplicando clorofomato de etilo en CH_2Cl_2 rindió después de cristalización I, rac-I o (S)-I puro en 75 a 80%.

De acuerdo con el nuevo proceso anteriormente descrito, se pueden conseguir las siguientes ventajas sobre el procedimiento conocido:

- La síntesis se redujo desde 12 hasta 5 etapas.
- El rendimiento global aumentó de aprox. 7% a 74%.
- Una fuente y una síntesis económicas y eficaces de los materiales iniciales 21, 15 y (S)-8-1 fueron identificadas.

- El uso de la piperazina protegida onerosa 13 se ha evitado.
- Un procedimiento eficaz ha sido desarrollado para sintetizar el compuesto 15.
- Todas las purificaciones cromatográficas fueron eliminados.

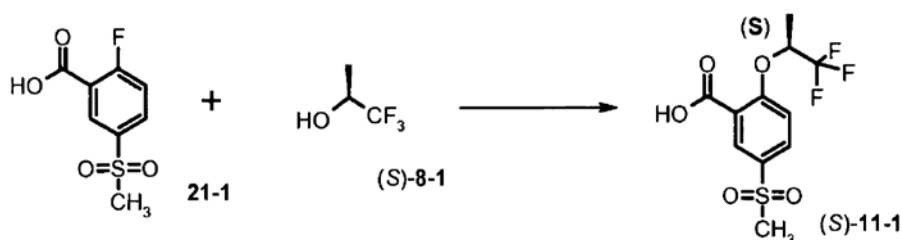
5 Las siguientes abreviaturas se han utilizado en la descripción y las reivindicaciones:

TBTU	(2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato)
NMP	N-metil pirrolidinona
DMF	N,N-dimetilformamida
10 TFA	ácido trifluoroacético
DMA	dimetilamina
THF	tetrahidrofurano
DMSO	metil sulfóxido
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
15 EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Ejemplo 1

Ácido 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico ((S)-11-1)

20



Equipamiento: autoclave de 12 l

25 Se trató una solución incolora de 700,0 g de ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (21-1, 3,2 mol) en 7,7 l de N,N-dimetil-acetamida con 1965,0 g de carbonato de cesio (6,0 mol) y 522,8 g de (S)-trifluoro-isopropanol (S)-8-1 (4,5 mol). La suspensión de reacción de color blanco se calentó a 120°C y se agitó bajo atmósfera de argón durante 72 h (1,5 bar).

30 Después de enfriar a 20°C, la suspensión blanca se filtró, la torta de filtrado se lavó con 500 ml de N,N-dimetil-acetamida y el filtrado se evaporó. Al residuo se le añadieron 9 l de agua y la solución se extrajo 3 veces con 7 l, en total con 21 l, de acetato de etilo. La fase acuosa se calentó en el evaporador giratorio para eliminar por completo el acetato de etilo residual de la fase acuosa. El pH de la fase acuosa se ajustó a 1,5 mediante la adición de 600 ml de HCl 37%, por lo que el producto precipitó. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró, los

35 cristales se lavaron con 5 l de agua y se secó a alto vacío durante 24 horas a 50°C para producir 840,0 g (84,0%) de (S)-11-1 en forma de cristales de color blanco.

Análisis por HPLC 99,6% del área de (S)-11-1.

er = 99,2: 0,8% (HPLC)

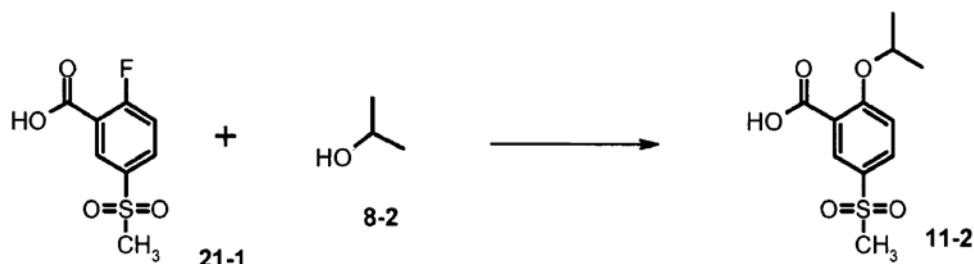
o:

40 Equipamiento: recipiente de doble camisa de 500 ml dotado de una sonda de temperatura, un agitador mecánico, un refrigerador y un suministro de gas inerte

45 Se trató una solución incolora de 65,5 g de ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (21-1, 300 mmol) en 300 ml de THF a temperatura ambiente con 38,0 g de (S)-trifluoro-isopropanol (S)-8-1 (330 mmol). La mezcla de reacción fue tratada en 1 h con una solución de 71,4 g de KOtBu (630 mmol) en 300 ml de THF (reacción exotérmica). La suspensión de color amarillo claro se calentó a 50°C en 1 hora y se agitó bajo atmósfera de argón durante 2 h.

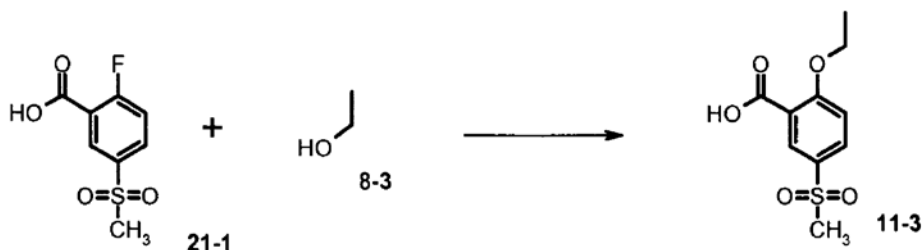
50 Se añadió ácido fórmico 48 g a la mezcla de reacción a 50°C en 15 minutos. El disolvente de la mezcla se evaporó (50°C, 300-150 mbar). Al residuo se le añadieron 40 ml de EtOH, se agitó durante 5 min a 40°C y se trató 5 min a 46-48°C con 150 ml de agua, se agitó durante 5 min y se añadió en 20 minutos a 46-48°C otros 350 ml de agua. La solución se enfrió en 1 h a 20°C y se agitó durante 2 h. La suspensión formada se filtró, los cristales se lavaron dos veces con 50 ml de agua y secó a alto vacío durante 18 horas a 45°C para producir 91,6 g (91,5%) de (S)-11-1 en forma de cristales blancos.

55

Ejemplo 1b

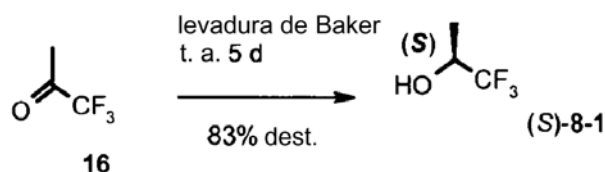
5 **Equipamiento:** matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 100 ml dotado de una sonda de temperatura, un agitador mecánico y un suministro de gas inerte

Se añadieron 4,5 g de carbonato de cesio (13,8 mol) a una suspensión blanca de 1,0 g de 2-fluoro-5-metansulfonilbenzoico (21-1, 4,6 mmol) en 30 ml de 2-propanol 8-2. La suspensión de reacción blanca se calentó a 80°C y se agitó bajo atmósfera de argón durante 67 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trató con 20 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 1,5 mediante la adición de aprox. 14 ml de HCl 2N. Después de la extracción se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con 10 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se evaporó para obtener el producto en bruto en rendimiento cuantitativo. La cristalización a partir de EtOAc/hexano proporcionó 1,02 g de 11-2 en forma de cristales blancos al 87%. (Análisis por HPLC >98% de área).

Ejemplo 1c

20 **Equipamiento:** matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 500 ml dotado de una sonda de temperatura, un agitador mecánico, un refrigerador y un suministro de gas inerte

Se añadieron 68,3 g de carbonato de cesio (207,6 mol) a una suspensión blanca de 15,1 g de 2-fluoro-5-metansulfonilbenzoico (21-1, 69,2 mmol) en 302 ml de etanol 8-3. La suspensión de reacción blanca se calentó a 80°C y se agitó bajo atmósfera de argón durante 18 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trató con 150 ml de EtOAc y 150 ml de agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 1,5 mediante la adición de aprox. 75 ml de HCl 25%. Después de la extracción se separaron las fases y la fase de agua se extrajo con 150 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se evaporó hasta un volumen de 150 ml y se trató con 150 ml de heptano. La suspensión formada se filtró, los cristales se lavaron con 150 ml de EtOAc/heptano 1:1 y se secó para producir 14,4 g 11-3 en forma de cristales blancos en el 85%. (Análisis por HPLC 99,7% del área).

Ejemplo 2**(S)-trifluoro-isopropanol ((S)-8-1)**

40 **Equipamiento:** recipiente de 800 l dotado de una sonda de temperatura en la parte inferior del recipiente, una sonda de temperatura de inmersión en la mezcla de reacción, un agitador mecánico y un suministro de gas inerte

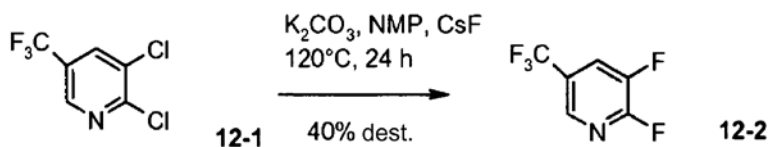
Una suspensión de color marrón de 240 l de tampón fosfato pH 7,5 y 240 kg de levadura Baker (Kliefel AG (Rheinfelden), Sackhefe 104020, almacenada a 4°C) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h, se calentaron hasta 50°C en 85 min y se mantuvo a 50,3°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) durante 1,5 horas. El pH de la suspensión se mantuvo en 7,5 por adición de KOH (50%), con la ayuda de un pH-stat. La suspensión se enfrió a 10°C en 120 minutos, se diluyó con 320 l de tampón fosfato pH 7,5 y se agitó durante 24 horas a 10°C. A la mezcla se le añadió en 100 min 24,7 kg de trifluoroacetona (16, 220,4 mmol, previamente enfriado a $<10^\circ\text{C}$). La mezcla de reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 159 horas a esta temperatura (el pH de la suspensión se mantuvo en 7,5 por adición de KOH (50%), con la ayuda de un pH-stat.

A la mezcla se le añadieron 0,5 kg de antiespumante BC 86/013 (Basildon Chemical Company (Inglaterra), antiespumante BC 86/013, compuesto antiespumante basado con/sin silicona), se calentó a 60°C y el producto se destiló en 140 mbar para producir 101 kg de una mezcla de (S)-trifluoro-isopropanol (S)-8, agua y etanol. 101 kg de la mezcla de (S)-trifluoro-isopropanol (S)-8, agua y etanol se destilaron en un rotavapor de 50 l en 3 partes a 90°C de 1013 mbar hasta 500 mbar. Las fracciones combinadas produjeron 28,5 kg de mezcla de (S)-trifluoro-isopropanol (S)-8-1, agua y etanol. Se destilaron 28,5 kg (S)-trifluoro-isopropanol (S)-8-1 en una columna *Sulzer* (5 x 150 cm llenado *Sulzer* BX) en 2 partes a 115°C y 1013 mbar para producir (incluyendo fracciones secundarias redestiladas) 21,8 kg (82,9%) de (S)-trifluoro-isopropanol ((S)-8-1).

Análisis GC: 95,1% de m/m de (S)-8-1
er = 99,7:0,3

Ejemplo 3

2,3-difluoro-5-trifluorometil piridina (12-2)



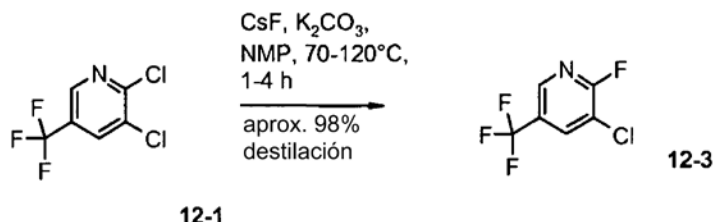
Equipamiento: matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 2,5 l dotado de un termómetro, un agitador mecánico, un embudo de decantación y un suministro de gas inerte

150 ml de N-metil-2-pirrolidinona se evaporaron a 110°C y 25-30 mbar a partir de una suspensión de 2 l de N-metil-2-pirrolidinona, 28 g de carbonato potásico (202,6 mmol) y 615,0 g de fluoruro de cesio (4,0 mol). La mezcla de reacción se trató con 170,0 g de 2,3- dicloro-5-trifluorometil piridina (12-1, 779,2 mmol) y se agitó a 120°C durante 24 h.

El producto 12-2 se destiló directamente fuera de la suspensión de reacción a $95-110^\circ\text{C}$ y 40-50 mbar produciendo 190 g de 12-2 como una mezcla. 190 g de esta mezcla se extrajeron con 200 ml de pentano y 400 ml de agua. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con 2 l de pentano. La fase de pentano combinada se destiló en una columna *Sulzer* a $40-100^\circ\text{C}$ produciendo 60,0 g (40,4%) de 12-2.

Análisis GC: 99,9% de área de 12-2

Ejemplo 3b



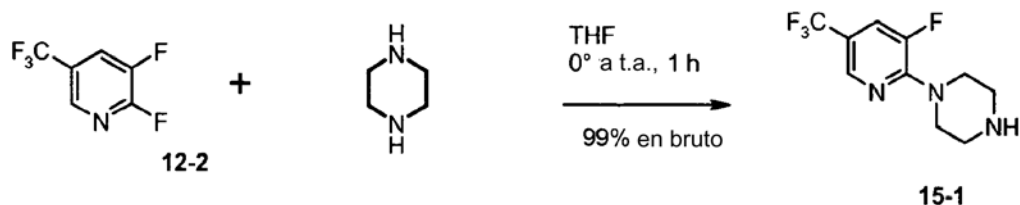
Equipamiento: matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 250 ml dotado de un termómetro, un agitador mecánico, un embudo de decantación y un suministro de gas inerte

25 ml de DMSO se evaporaron a 120°C y 25-30 mbar a partir de una suspensión de 150 ml de DMSO, 2,5 g de carbonato potásico (17,9 mmol) y 25,0 g de fluoruro de cesio (162,9 mmol). La mezcla de reacción se trató con 25,0 g de 2,3-dicloro-5-trifluorometil piridina (12-1, 112,3 mmol) y se agitó a 120°C durante 4 horas. La suspensión se filtró y el producto 12-3 se destiló directamente del destilado a $95-115^\circ\text{C}$ y 40-60 mbar para obtener 12-3 en rendimiento cuantitativo.

Análisis GC: 96.9% de área de 12-3

Ejemplo 4

5 Síntesis de 1-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (15-1)



Equipamiento:

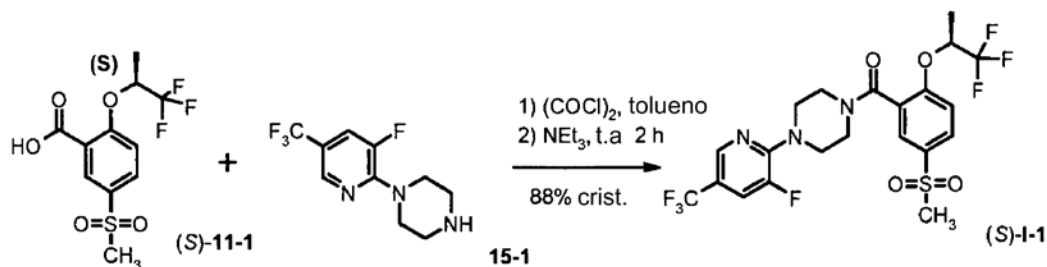
Se trató una suspensión de 1,0 kg de piperazina (12,1 mol) en 15,0 l de THF a 0°C en 30 minutos con una solución de 732,0 g de 2,3-difluoro-5-trifluorometil piridina 12-2, (4,0 mol) en 2,0 l de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C y se calentó a temperatura ambiente durante 30 min.

La mezcla de reacción blanca se extrajo con 15 l de agua y 15 l de tolueno. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con 10 l de tolueno. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con 10 l, un total de 20 l, de agua. El disolvente de la fase orgánica se evaporó a 45°C y 50 mbar para obtener 984,0 g (99,3%) de 15-1 como un sólido blanco.

Análisis GC: 98.9% de área de 15-1

Ejemplo 5

25 Síntesis de [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina-1-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona ((S)-I-1)



Equipamiento:

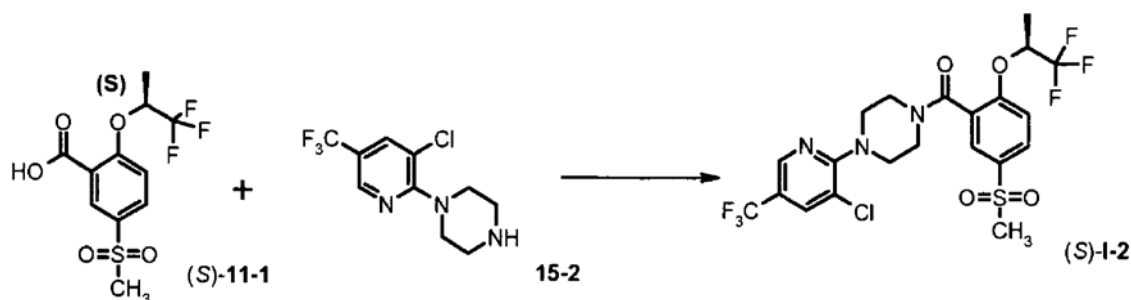
Se trató una suspensión de 1,2 kg 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico ((S)-11-1, 4,0 mol) y 50 ml de DMF en 15 l de tolueno a temperatura ambiente en 1 hora con una solución de 485,2 g de cloruro de oxalilo (3,7 mol) en 650 ml de tolueno. La suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a temperatura ambiente de 30 a 45 min a una solución de 1,0 kg de 1-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (15-1, 4,0 mol) en 12 l de tolueno y 1,1 l de trietilamina (7,9 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

La suspensión se filtró y el residuo se lavó en porciones de 5 l de tolueno. El filtrado se extrajo con 15 l de agua. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con 15 l de bicarbonato de sodio al 5% y 7 l de solución de NaCl al 5%. El disolvente de la fase orgánica se evaporó (50°C, 400 mbar) y se trató con 20 l de EtOH. La solución se filtró en caliente y el disolvente se evaporó a 50°C hasta un volumen aprox. de 10 l. La solución se calentó a 60°C, se trató en 30 minutos con 25 l de heptano y se enfrió en 4 h a 20°C. La suspensión blanca se agitó a esta temperatura durante la noche, se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 hora a 0°C. Después de filtración, los cristales se lavaron en porciones con una mezcla enfriada de 3 l de EtOH y 7 l de heptano para producir 1,795 g (88,2%) de (S)-I-1 en forma de cristales blancos.

Análisis por HPLC 99,8% del área (S)-I-1

er = 99,4;0,6%

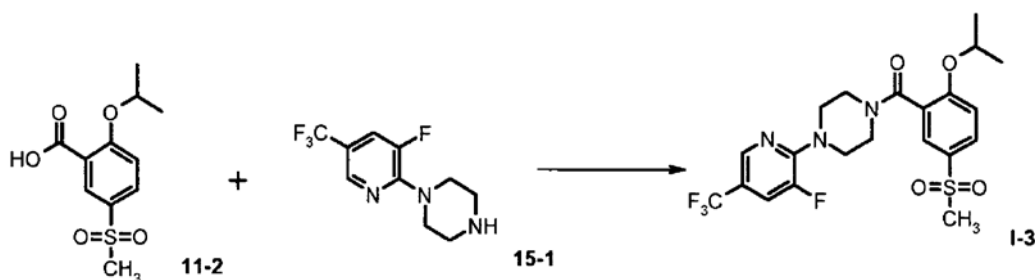
Ejemplo 5b



- 5 **Equipamiento:** matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un termómetro, un agitador mecánico y un suministro de gas inerte

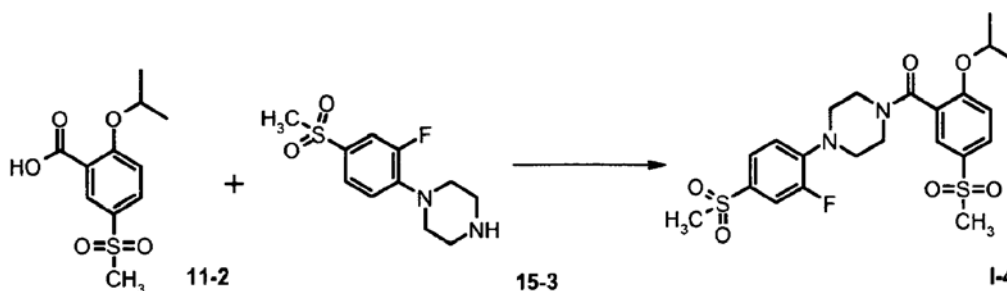
Se trató una solución de 200 mg de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico ((S)-11-1, 0,63 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente con 166 mg de diisopropil etil amina. Se añadieron a la mezcla, a 0°C , 70 mg de clorofomato de etilo (0,63 mmol) y se agitó durante 60 min. La mezcla de reacción se trató con 166,8 mg de 1-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (15-2, 0,63 mmol) y se agitó durante aprox. 2 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se trató con 15 ml CH_2Cl_2 y 5 ml de agua. Después de la extracción se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 5 ml de CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto como un aceite. Después de la purificación cromatográfica se produjeron 120 mg de (S)-I-2 (la cristalización a partir de hexano también funciona).
 15 Análisis por HPLC 96,6% del área (S)-I-2

Ejemplo 5c



- 20 **Equipamiento:** matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 100 ml dotado de un termómetro, un agitador mecánico y un suministro de gas inerte
- 25 Se trató una solución de 200 mg de ácido 2-isopropoxi-5-metansulfonil-benzoico (11-2, 0,77 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente con 214,4 mg de diisopropil etil amina (1,63 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -5°C , se trató con 85,7 mg de clorofomato de etilo (0,77 mmol) y se agitó durante 60 minutos a esta temperatura. Se añadió una solución de 221,1 mg de 1-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (15-1, 0,77 mmol) y 102,1 mg de diisopropil etil amina (0,77 mmol) en 10 ml CH_2Cl_2 a -5°C . La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se calentó a temperatura ambiente y se trató con 15 ml de agua. Después de la extracción, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 5 ml CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto como un aceite. Después de la purificación cromatográfica se produjeron 40 mg de I-3.
 30 Análisis por HPLC 96,6% del área (S)-I-3

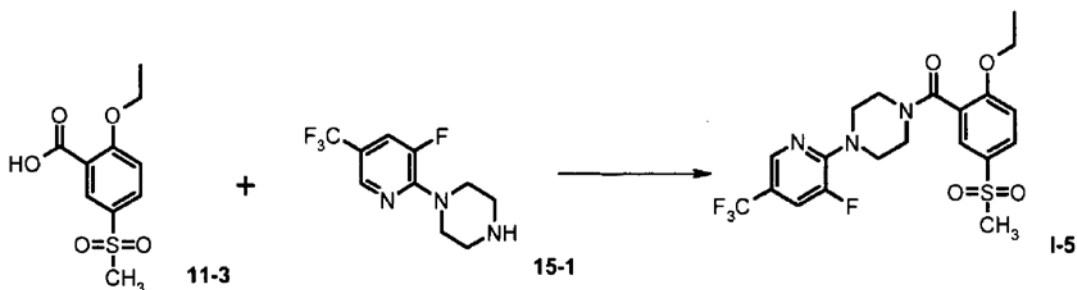
Ejemplo 5d



- 5 Equipamiento: matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 250 ml dotado de un termómetro, un agitador mecánico y un suministro de gas inerte

Se trató una solución de 5,0 g de 2-isopropoxi-5-metansulfonil-benzoico (11-2, 19,4 mmol) en 150 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente con 2,8 g de diisopropiletil amina (21,3 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se trató con una solución de 2,1 g de clorofomato de etilo (19,4 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ y se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Se añadió una solución de 5,1 g de 1-(4-metansulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (15-3, 19,36 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ a 0°C en 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se trató con 15 ml de agua. Después de la extracción, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 10 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto como un aceite. La cristalización a partir de EtOAc proporcionó 6,25 g de 1-4 como polvo blanco. Análisis por HPLC 96,6% del área I-4.

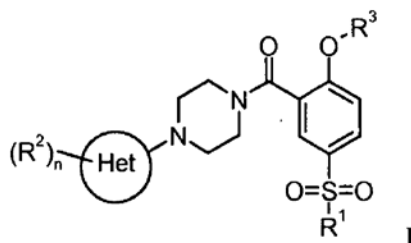
Ejemplo 5e



- 20 Equipamiento: matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 350 ml dotado de un termómetro, un agitador mecánico y un suministro de gas inerte
- 25 Se trató una suspensión de 11,0 g de 2-etoxi-5-metansulfonil-benzoico (11-3, 19,4 mmol) en 110 ml de tolueno a temperatura ambiente con 0,5 ml de DMF. La mezcla de reacción se trató con una solución de 3,7 ml de cloruro de oxalilo (42,7 mmol) en 10 ml de tolueno. La suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución de 11,3 g de 1-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (15-1, 44,8 mmol) y 12,0 ml de trietilamina (85,8 mmol) en 140 ml de tolueno. La suspensión se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se filtró y el residuo se aclaró con 100 ml de tolueno. El filtrado se lavó tres veces con 400 ml de agua. El disolvente de la fase orgánica se evaporó y el residuo se trató con 250 ml de EtOH. Aprox. 150 ml de EtOH se evaporaron a 60°C y 300 ml de heptano se añadieron en 30 min. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente en 4 h, la suspensión formada se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 h. Los cristales se filtraron, se lavaron con 120 ml de EtOH/heptano 1:2 y se secaron durante 24 horas a 50°C para producir 16,5 g (81,3%) de producto I-5 en forma de cristales blancos.
- 35 Análisis por HPLC 99,8% de área de I-5.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



5

en la que

Het es un grupo heteroarilo de 6 miembros, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno;

R¹ es (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₆) cicloalquilo, NR⁴R⁵ ó (C₁-C₆) alquilo sustituido por halógeno;

10 R² es hidroxí, halógeno, NO₂, CN, (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₆) cicloalquilo, (C₁-C₆) alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆) alquilo sustituido por hidroxí, (CH₂)₀-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₆) alcoxi sustituido por halógeno, NR⁴R⁵, C(O)R⁶ ó SO₂R⁷;

R³ es (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₆) cicloalquilo o (C₁-C₆) alquilo sustituido por halógeno;R⁴ y R⁵ de forma independiente el uno del otro son hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

15 R⁶ es hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi ó NR⁴R⁵;

R⁷ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, (CH₂)₀-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (CH₂)₀-(C₃-C₆)-alcoxi ó NR⁴R⁵;

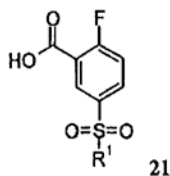
n es 1, 2 ó 3,

o es 0, 1 ó 2,

20 y sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido a los mismos,

caracterizado porque comprende las etapas de

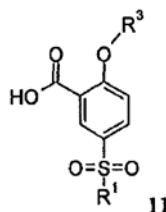
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

25 R^3OH **8**

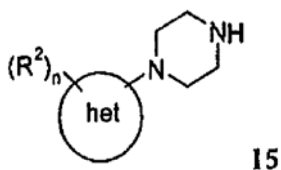
a un compuesto de fórmula



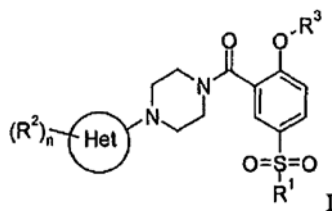
en la que el procedimiento es llevado a cabo en una autoclave en presencia de N,N-dimetil-acetamida y carbonato de cesio a una temperatura de 100-150°C a 1,5 bar durante 16-80 horas o con K₂CO₃ en THF a temperatura ambiente y

30 b) acoplamiento del compuesto de la fórmula 11 en presencia de cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloroformato de etilo, TBTU, HBTU, CDI ó EDCI

con un compuesto de fórmula

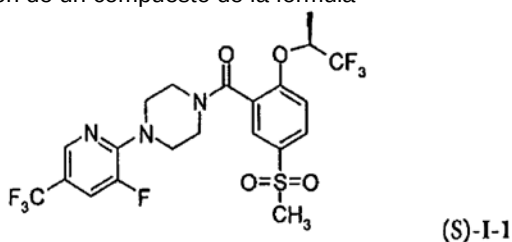


al compuesto de fórmula

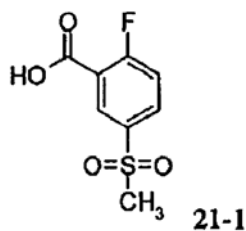


o acoplamiento de un haluro ácido correspondiente de fórmula 11 con un compuesto de fórmula 15 a un compuesto de fórmula I, en el que el procedimiento es llevado a cabo en tolueno, DMF, THF ó CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 1 h.

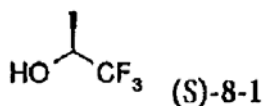
2. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula



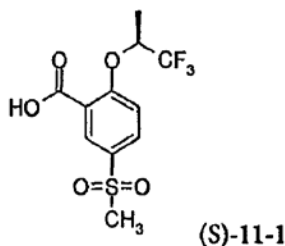
según la reivindicación 1, caracterizado por comprender las etapas de
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

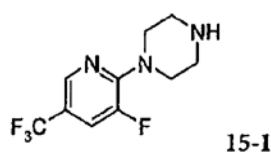


a un compuesto de fórmula

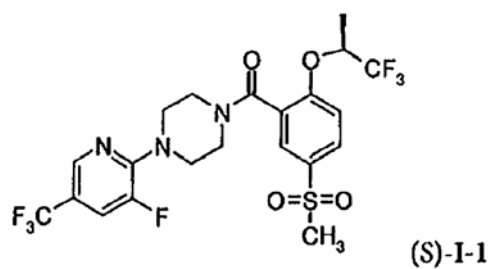


en el que el procedimiento es llevado a cabo en una autoclave en presencia de N,N-dimetil-acetamida y carbonato de cesio a una temperatura de 100-150°C a 1,5 bar durante 16-80 horas o con K^tBu en THF a temperatura ambiente y

b) acoplamiento del compuesto de la fórmula 11 en presencia cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloroformato de etilo, TBTU, HBTU, CDI ó EDCI
con un compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula



o acoplamiento de un haluro ácido correspondiente de fórmula (S)-11-1 con un compuesto de fórmula 15-1 a un compuesto de fórmula (S)-I-1, en el que el procedimiento es llevado a cabo en tolueno, DMF, THF ó CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 1 h.