

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 185**

51 Int. Cl.:
C07D 209/44 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08855641 .0**
96 Fecha de presentación: **19.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2225202**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2010**

54 Título: **Preparación de derivados de dihidropirrol como productos intermedios**

30 Prioridad:
29.11.2007 EP 07121841

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.04.2012

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

72 Inventor/es:
**PFLEGER, Christophe;
SPURR, Paul;
TRUSSARDI, René;
WALDMEIER, Pius y
WANG, Shaoning**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

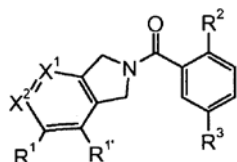
ES 2 378 185 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación de derivados de dihidropirrol como productos intermedios

5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso escalable para la preparación de compuestos de la fórmula I



I,

donde

X^1 es N o C;

10 X^2 es C, o cuando X^1 es C, X^2 es C o N;

R^1 y $R^{1'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido
opcionalmente con halógeno o con hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 sustituido opcionalmente con halógeno, cicloalquilo, -CN,
-NR⁷R^{7'}, -S-alquilo C_1-C_6 , -S(O)₂-alquilo C_1-C_6 , -O-(CH₂)_y-alcoxi C_1-C_6 , -O(CH₂)_y-C(O)N(alquilo C_1-C_6)₂,
-C(O)-alquilo C_1-C_6 , -C(O)O-alquilo C_1-C_6 , -C(O)-NH-alquilo C_1-C_6 o -C(O)-N(alquilo C_1-C_6)₂;

15 y es 1, 2, 3 o 4;

R^2 es halógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno o con hidroxilo, alcoxi inferior sustituido
opcionalmente con halógeno, cicloalquilo, amina cíclica, -NR⁷R^{7'}, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 o 6
miembros con uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^3 es -S(O)₂-alquilo inferior, -S(O)₂NH-alquilo inferior, -NO₂ o -CN; y

20 R^7 , $R^{7'}$ son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior.

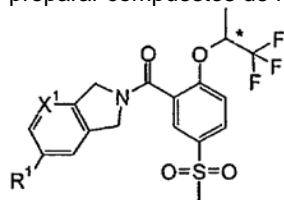
Los compuestos de la fórmula I son inhibidores del transportador de glicina y sirven para el tratamiento de trastornos
neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de los estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia
25 (Armer RE y Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572), trastornos psicóticos del estado anímico
tales como trastorno depresivo mayor grave, alteraciones del estado anímico relacionadas con trastornos psicóticos
tales como manía aguda o depresión asociada a los trastornos bipolares y trastornos del estado anímico asociados
a la esquizofrenia (Pralong ET y otros, 2002, Prog. Neurobiol., 67: 173-202), trastornos autistas (Carlsson ML, 1998,
J. Neural Transm. 105: 525-535), trastornos cognitivos tales como demencias, incluyendo la demencia relacionada
30 con la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, trastornos de memoria en mamíferos, incluyendo humanos,
trastornos de déficit de atención y dolor (Armer RE y Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572).

En la patente WO 2006/082001 se describe un método para preparar compuestos de la fórmula I. Este método
comprende 9 etapas y no es apropiado para la producción a gran escala. Tiene varias desventajas, como el precio y
35 la disponibilidad de las materias de partida, implica etapas que no son de carácter técnico como una reacción de
Sandmeyer, una etapa de reducción que disminuye el rendimiento global y purificaciones cromatográficas de los
productos intermedios.

Asimismo la patente EP 0275064 describe la presente etapa e) de hidrogenolisis para producir los compuestos
intermedios de la fórmula II, pero la patente EP 0275064 describe el uso de átomos de halógeno, en vez de grupos
40 mesilato, como grupos salientes en la etapa de ciclación d). En este documento no se mencionan las presentes
etapas a) hasta c).

El documento Bioorg. & Medicinal Chemistry, Vo. 6, 1998, 143 - 149 se refiere a las etapas b) y c) de la presente
45 invención, donde se describe una reacción de ciclación diferente. No se sugiere la formación de un isoindolinio de
fórmula 6.

La reacción ID con el nº 5256692 de acceso a la base de datos solo describe la presente etapa a). Por consiguiente
la presente invención se refiere a un nuevo proceso para preparar compuestos de fórmula I y en particular para para
preparar compuestos de fórmula Ia



Ia,

donde

X^1 es N o C, preferentemente N;

R^1 hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno o con hidroxilo,
cicloalquilo, alcoxi inferior sustituido opcionalmente con halógeno, -CN, -NR⁷R^{7'}, -S-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo

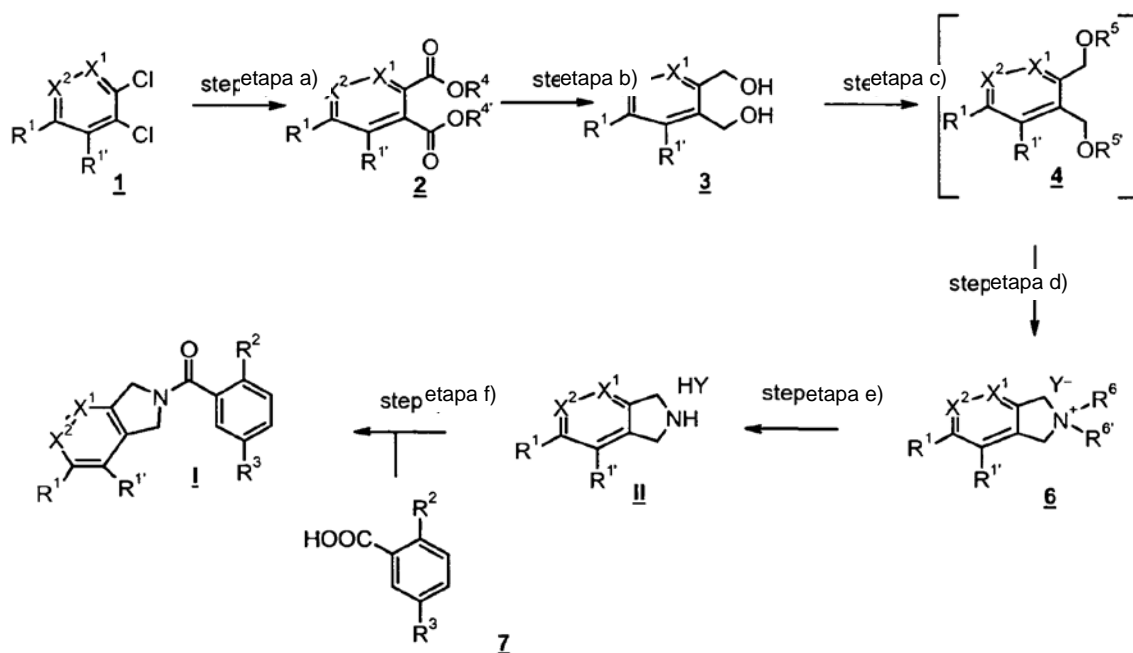
inferior, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi inferior, $-O(CH_2)_y-C(O)N(\text{alquilo inferior})_2$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-C(O)-NH$ -alquilo inferior o $-C(O)-N(\text{alquilo inferior})_2$;

y y es 1, 2, 3 o 4;

R^7 , R^7 son tal como se ha definido arriba; y

* indica un centro de quiralidad.

Conforme a la presente invención los compuestos de la fórmula I y en particular los de la fórmula Ia en que R^1 es trifluorometilo se pueden preparar con rendimientos elevados y de forma escalable tal como se representa en el esquema de reacción 1



donde los símbolos X^1 , X^2 , R^1 , R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha definido arriba;

R^4 , R^4 son, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_6 ;

R^5 , R^5 son, independientemente entre sí, un grupo saliente tal como nosilato, tosilato, mesilato.

R^6 y R^6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, difenilmetilo, bencilo, dialilo o alilbencilo;

HY es un ácido que forma una sal, tal como ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido metanosulfónico, ácido toluensulfónico o ácido 4-nitrotoluensulfónico;

Y⁻ es un anión de un ácido HY.

Los compuestos de la fórmula Z están disponibles en el comercio o pueden prepararse según métodos descritos en el estado técnico, por ejemplo en la patente WO 2006/082001.

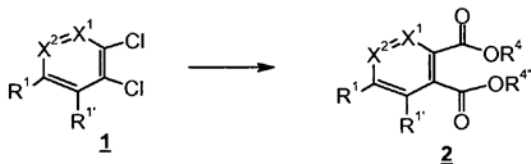
El compuesto de la fórmula Z en que R^2 es $-O-CH(CH_3)-CF_3$ y R^3 es $-SO_2CH_3$ se puede preparar por reducción enzimática de 1,1,1-trifluoro-propan-2-ona con levadura de panadero, para dar el (S)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol, que es ópticamente activo y se hace reaccionar luego con un grupo arilo sustituido con flúor en presencia de una base y en un disolvente adecuado, tal como se describe en la patente WO 2008/107334.

Como alternativa se puede preparar el (S)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol mediante una resolución enzimática corriente del racemato y luego hacerlo reaccionar del modo descrito en la patente WO 2008/107334.

Otro método para preparar el compuesto de la fórmula Z en que R^2 es $-O-CH(CH_3)-CF_3$ y R^3 es $-SO_2CH_3$ es por hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoro-propan-2-ona, seguida de acoplamiento con ácido 2-fluoro-5-metanosulfonil-benzoico. La hidrogenación asimétrica de 1,1,1-trifluoro-propan-2-ona se puede efectuar con un complejo de Ru-bifosfina tal como (S)-3,5-*t*Pe-MeOBIFEP (fosfina, (6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis[bis(3,5-di-*tert*-pentil-fenil)-]) o (S')-3,5-*t*Bu-MeOBIFEP (fosfina, (6,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis[bis(3,5-di-*tert*-butil-fenil)-]), del modo descrito en la patente EP 06/117928.9 presentada el 27 de julio de 2006.

El proceso según la presente invención es una síntesis de 5+1 etapas de compuestos de fórmula I, en particular de un compuesto de la fórmula Ia. El intermedio clave de fórmula II se prepara mediante una síntesis de 4 etapas conforme a la presente invención y se acopla a un compuesto de la fórmula Z. Las etapas de reacción de esta síntesis se describen a continuación con mayor detalle:

Etapas a) Carbonilación de un compuesto de fórmula 1 al diéster de fórmula 2



donde R^1 , $R^{1'}$, R^4 , $R^{4'}$, X^1 y X^2 son tal como se han definido arriba.

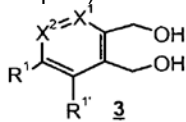
- 5 En una forma de ejecución R^4 y $R^{4'}$ son, independientemente entre sí, alquilo inferior, $R^{1'}$ es hidrógeno y X^2 es carbono (C).

10 La doble alcoxycarbonilación de un derivado dicloro de fórmula **1** al dialquiléster de fórmula **2** se realiza con CO en presencia de un catalizador tal como $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (siendo dppf 1,1'-BIS(DIFENILFOSFINO)FERROCENO, $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$, $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{PF}_3)_2$, (siendo PF_3 trifenilfosfina) $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot (\text{PF}_3)_2$ (siendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ diacetato de paladio), $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot \text{dppf}$, preferiblemente $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, y en presencia de una base tal como trietilamina, Na_2CO_3 , con preferencia acetato sódico opcionalmente libre de agua en un alcohol inferior como metanol o etanol. La temperatura de reacción es de 80 hasta 150°C, preferiblemente 120°C, la presión de 5 hasta 100 bar, preferiblemente 15 bar, el tiempo de reacción de 2,5 hasta 24 horas, preferiblemente 18 horas.

15 En un modo de ejecución el catalizador se utiliza en forma de un complejo (0,1-0,3% molar), más que prepararlo *in situ*, siendo la cantidad de precursor metálico del 0,5% molar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y la de ligando dppf del 3% molar.

20 Esta etapa puede omitirse para los compuestos de la fórmula I en que X^1 y X^2 son C, y los derivados sustituidos de ácido ftálico, fácilmente asequibles, pueden emplearse como materiales de partida en la etapa b).

Etapa b) Reducción del diéster **2** al diol **3**



- 25 donde R^1 , $R^{1'}$, X^1 y X^2 son tal como se han definido arriba, preferiblemente donde $R^{1'}$ es hidrógeno, X^2 es C, X^1 es N y R^1 es tal como se ha definido arriba.

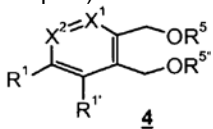
30 La reducción del diéster de fórmula **2** se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor tal como NaBH_4 en ácido acético, DIBAH (hidruro de diisobutil-aluminio), LiBH_4 o con LiAlH_4 , y, opcionalmente, una sal alcalina o alcalinotérrica como BaCl_2 , CaCl_2 , MgCl_2 , MnCl_2 , FeCl_2 , YCl_3 , CeCl_3 , SrCl_2 , ZnCl_2 , ZrCl_4 , LiCl .

35 No obstante, en una forma de ejecución de la presente invención, la reducción de un diéster de fórmula **2** en el cual R^1 sea trihaloalquilo y $R^{1'}$ hidrógeno se realiza en presencia de un agente reductor tal como NaBH_4 en ácido acético, DIBAH (hidruro de diisobutil-aluminio), LiBH_4 o LiAlH_4 y una sal alcalina o alcalinotérrica como BaCl_2 , CaCl_2 , MgCl_2 , MnCl_2 , FeCl_2 , YCl_3 , CeCl_3 , SrCl_2 , ZnCl_2 , ZrCl_4 , $\text{LiCl} \cdot \text{MgCl}_2$ y/o CaCl_2 . La reacción se lleva a cabo en disolventes tales como alcoholes inferiores, por ejemplo en metanol o etanol, o en una mezcla de alcohol inferior/éter, por ejemplo en etanol/tetrahidrofurano.

40 En una forma de ejecución de la presente invención la reducción de compuestos de fórmula **2** en los cuales R^1 sea trihaloalquilo y $R^{1'}$ hidrógeno se realiza con NaBH_4 en presencia de MgCl_2 en etanol o en etanol/tetrahidrofurano a una temperatura de 0°C a 50°C, preferiblemente a una temperatura de 25°C – 30°C.

45 El tratamiento final de la mezcla reactiva consiste en añadir una base tal como bicarbonato acuoso, eliminar el disolvente y extraer con un ácido como HCl o ácido cítrico. La formación del correspondiente éster de ácido bórico se evita, por ejemplo, eliminando completamente el disolvente, por ejemplo el etanol, y ajustando el pH a > 7.

Etapa c) Formación del derivado de diol **4**

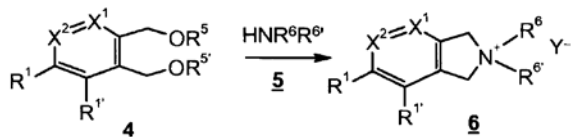


- 50 donde R^1 , $R^{1'}$, R^5 , $R^{5'}$, X^1 y X^2 son tal como se han definido arriba, preferiblemente donde $R^{1'}$ es hidrógeno, X^2 es C, X^1 es N y R^1 es tal como se ha definido arriba.

El derivado de diol **4** se forma según métodos conocidos del estado técnico, por ejemplo en un disolvente en el que las sales formadas durante la reacción sean insolubles y fáciles de eliminar por filtración. La reacción se puede llevar

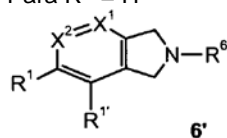
a cabo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (NEt₃), en disolventes polares como acetato de etilo a temperaturas de -20°C hasta 40°C. Por ejemplo, la reacción se puede realizar empleando cloruro de mesilo y NEt₃ (trietilamina) en acetato de etilo a una temperatura de aproximadamente 0°C. Las sales resultantes se separan por filtración y el filtrado que contiene el compuesto de la fórmula **4** se puede usar en la etapa de ciclación c) sin purificación adicional. La conversión completa del diol en su derivado **4** se puede conseguir a partir de diol libre de agua.

Etapa d) Ciclación con un derivado amínico de fórmula **5**



donde R¹, R^{1'}, X¹ y X² son tal como se han definido arriba; R⁶, R^{6'} son, independientemente entre sí, hidrógeno, grupos protectores de amino tales como bencilo, difenilmetilo o similares; e Y⁻ es un anión como Cl⁻, F⁻, Br⁻, I⁻, mesilato, tosilato o nosilato; preferiblemente donde R^{1'} es hidrógeno, X² es C, X¹ es N y R¹ es tal como se ha definido arriba.

Para los compuestos de fórmula **6** en que R^{6'} es hidrógeno se puede aislar el ácido libre o la sal correspondiente. Para R^{6'} = H



o una sal del mismo.

En una forma de ejecución el derivado amínico de la fórmula **5** es difenilmetilamina (R⁶ es difenilmetilo y R^{6'} es hidrógeno). La reacción de ciclación para formar el derivado difenilmetílico **6** se realiza a una temperatura de 60°C hasta 100°C en un disolvente como tetrahidrofurano, metanol o dimetilformamida o en mezclas de los mismos, en presencia de una base tal como la base de Hünig (diisopropiletilamina, DIPEA), K₂CO₃ o NEt₃.

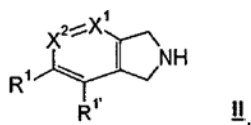
En otra forma de ejecución el derivado amínico **5** es dibencilamina (R⁶ y R^{6'} son bencilo). Para preparar el derivado dibencilamínico **6** la reacción puede llevarse a cabo con dibencilamina en presencia de una base tal como la base de Hünig en tetrahidrofurano, metanol o dimetilformamida, preferiblemente en acetato de etilo y a reflujo. El producto puro precipita directamente durante la reacción en forma de la sal correspondiente y es estable a la oxidación en el aire.

El producto (**6**) se puede purificar por cristalización y/o formación de su sal.

En una forma de ejecución la sal de hidrocioruro del compuesto (**6**) se forma usando cloruro de acetilo en metanol.

En otra forma de ejecución el producto bicíclico (**6**) se puede aislar directamente de la mezcla reactiva en forma de su sal de mesilato, tosilato o nosilato.

Etapa e) Hidrogenolisis de la amina protegida (**6**) o de su sal a la amina de fórmula II o su sal



donde R¹, R^{1'}, X¹ y X² son tal como se han definido arriba, preferiblemente donde R^{1'} es hidrógeno, X² es C, X¹ es N y R¹ es tal como se ha definido arriba.

Se realiza con hidrógeno, empleando cantidades catalíticas de Pd/C en un disolvente adecuado. Son disolventes adecuados, por ejemplo, alcoholes como el metanol, etanol, o éteres como el tetrahidrofurano, o hidrocarburos como el tolueno, o mezclas de los mismos. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente.

En una forma de ejecución se usa un ácido, como por ejemplo el clorhídrico, durante la hidrogenolisis y se obtiene la correspondiente sal del compuesto II.

En otra forma de ejecución se prepara una sal del compuesto de la fórmula II, preferiblemente el mesilato o el

hidrocloruro, hidrogenando la respectiva sal de fórmula 6 en presencia de un catalizador como Pd/C (10%) en un alcohol, bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se efectúa a una temperatura de 0°C a 50°C.

5 En otra forma de ejecución, la hidrogenación de un compuesto de fórmula 6 en el cual R¹ es trihaloalquilo y R^{1'} es hidrógeno se realiza bajo 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo en metanol. Se usa aproximadamente un 1% hasta un 10%, preferiblemente un 2,5%, de un catalizador como Pd/C o Pd(OH)₂/C.

10 Etapa f) La reacción del compuesto de fórmula II o de una sal del mismo con un ácido adecuado de fórmula 7 en presencia de un agente activador tal como POCl₃, (COCl)₂, SOCl₂ o cualquier reactivo de acoplamiento peptídico como HATU (O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato), TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato), CDI (1,1'-carbonil-diimidazol) da el compuesto de fórmula I deseado.

15 En una forma de ejecución, una sal del compuesto de fórmula II, preferiblemente el hidrocloruro o el mesilato, en que R¹ es hidrógeno y X² es carbono (C), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 7 en el cual R² es alcoxi sustituido con halógeno.

Tal como se usa aquí, el término “halógeno” representa flúor, cloro, yodo y bromo, preferiblemente flúor y yodo.

20 El término “alquilo inferior” representa un grupo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene 1 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, pentilo o hexilo. Se prefieren los grupos alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono.

25 El término “alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo” representa grupos alquilo inferior, tal como se han definido arriba, sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos individualmente entre halógeno, tal como se ha definido arriba, e hidroxilo. Como ejemplos de grupos alquilo inferior sustituidos cabe citar trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), fluorometilo (CH₂F), 2,2,2-trifluoroetilo (-CH₂CF₃), 2,2-difluoroetilo (-CH₂CHF₂), 2-fluoroetilo (-CH₂CH₂F), 3,3,3-trifluoropropilo (-CH₂CH₂CF₃), 2,2-difluoropropilo (-CH₂-CF₂-CH₃), 4,4,4-trifluorobutilo (-CH₂CH₂CH₂CF₃), 1-trifluorometil-propilo CH(CF₃)CH₂CH₃, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo C[(CH₃)₂]-CF₃, 2-cloroetilo (CH₂CH₂Cl), 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (CH₂CF₂CF₃), 2,2,3,3-tetrafluoro-propilo (CH₂CF₂CHF₂), 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo (C(CH₃)₂CF₃, CH(CH₃)CF₃) o 2-fluoro-1-fluorometil-etilo (CH(CH₂F)CH₂F). Se prefieren los grupos CH₂CF₃, CF₃ y CH(CH₃)CF₃.

35 El término “alcoxi inferior” representa un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene 1 hasta 6 átomos de carbono, tal como se ha definido arriba, y está unido mediante un átomo de oxígeno.

40 El término “alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno” representa un grupo alquilo tal como se ha definido arriba, el cual está unido mediante un átomo de oxígeno y puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos individualmente entre los halógenos antes citados. Como ejemplos de tales grupos cabe citar trifluorometoxi (-OCF₃), difluorometoxi (-OCHF₂), fluorometoxi (-O-CH₂F), 2,2,2-trifluoroetoxi (-O-CH₂CF₃), 2,2-difluoroetoxi (-O-CH₂CHF₂), 2-fluoroetoxi (-O-CH₂CH₂F), 3,3,3-trifluoropropiloxi (-O-CH₂CH₂CF₃), 4,4,4-trifluorobutoxi (-O-CH₂CH₂CH₂CF₃), 1-trifluorometilpropiloxi (-O-CH(CF₃)CH₂CH₃), 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi (-O-C[(CH₃)₂]-CF₃), 2-cloroetoxi (-OCH₂CH₂Cl), 2,2,3,3,3-pentafluoro-propiloxi (-O-CH₂CF₂CF₃), 2,2,3,3-tetrafluoro-propiloxi (-O-CH₂CF₂CHF₂), 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi (-O-C(CH₃)₂CF₃), 2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi (-O-CH(CH₃)CF₃) o 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi (-O-CH(CH₂F)CH₂F). Se prefieren los grupos -O-CH₂CF₃, -O-CF₃ y -O-CH(CH₃)CF₃.

El término “cicloalquilo” representa un grupo alquilo cíclico de 3 hasta 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

50 El término “amina cíclica” representa un anillo carbonado saturado de 3 hasta 6 átomos de carbono, tal como se ha definido arriba, en que al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo escogido del grupo formado por N, O y S y el átomo de N está unido al anillo fenílico, por ejemplo piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina o azetidina. Estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes escogidos del grupo formado por halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y =O.

60 Tal como se usa aquí, el término “heterocicloalquilo” representa un anillo carbonado saturado de 3 hasta 6 átomos de carbono en que al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo escogido del grupo formado por N, O y S. Como ejemplos de estos grupos cabe citar tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, tetrahidrofuran-2 o 3-ilo u oxetan-3-ilo, [1,4]dioxin-2-ilo.

El término “arilo” representa un anillo carbonado aromático de uno o dos miembros, como por ejemplo fenilo, bencilo o naftilo.

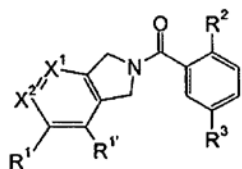
65 El término “heteroarilo de 5 o 6 miembros” representa por ejemplo furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo.

El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” comprende sales con ácidos inorgánicos u

orgánicos, como el clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, fórmico, fumárico, maleico, acético, succínico, tartárico, metanosulfónico o p-toluensulfónico.

5 El término "grupo saliente" representa grupos tales como Cl⁻, Br⁻, I⁻, nosil⁻ (nosilato, 3-nitrobenzenosulfonato, 3-NO₂-C₆H₄-SO₃⁻), mesil⁻ (mesilato, metilsulfonilo, CF₃SO₃⁻) o tosil⁻ (tosilato, p-toluensulfonilo, 4-(CH₃)-C₆H₄-SO₃⁻).

Según la presente invención, el proceso para preparar los compuestos de la fórmula I



I,

10 donde

X¹ es N o C;

X² es C, o cuando X¹ es C, X² es C o N;

R¹ y R^{1'} son, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior sustituido
 15 opcionalmente con halógeno o con hidroxilo, alcoxi inferior sustituido opcionalmente con halógeno, cicloalquilo, -CN, -NH₂, -S-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, -O-(CH₂)_y-alcoxi inferior, -O(CH₂)_y-C(O)N(alquilo inferior)₂, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -C(O)-NH-alquilo inferior o -C(O)-N(alquilo inferior)₂;

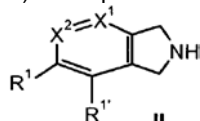
y es 1, 2, 3 o 4;

R² es halógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno o con hidroxilo, alcoxi inferior sustituido
 20 opcionalmente con halógeno, cicloalquilo, -NR⁷R^{7'}, amina cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno;

R³ es -S(O)₂-alquilo inferior, -S(O)₂NH-alquilo inferior, -NO₂ o -CN,

comprende

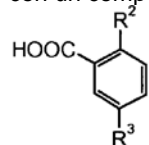
a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula II



II

25 o una sal del mismo

con un compuesto de fórmula 7

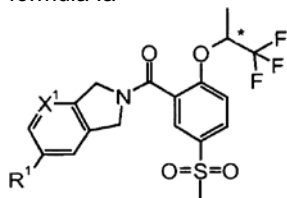


7,

30 donde R¹, R^{1'}, X¹, X², R² y R³ son tal como se han definido arriba,

efectuando la reacción en presencia de un agente activador como POCl₃, (COCl)₂ o similar.

En una forma de ejecución, el proceso según la presente invención se emplea para preparar un compuesto de la fórmula Ia



Ia,

35 donde

X¹ es N o C, preferentemente N;

R¹ hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno o con hidroxilo,
 40 cicloalquilo, alcoxi inferior sustituido opcionalmente con halógeno, -CN, -NR⁷R^{7'}, -S-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, -O-(CH₂)_y-alcoxi inferior, -O(CH₂)_y-C(O)N(alquilo inferior)₂, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -C(O)-NH-alquilo inferior o -C(O)-N(alquilo inferior)₂;

y es 1, 2, 3 o 4; y

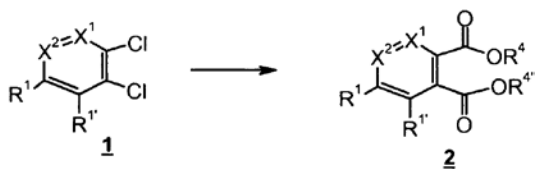
* es un centro de quiralidad.

45 En una forma de ejecución, el proceso según la presente invención se emplea para preparar compuestos de la fórmula Ia en que R¹ es alquilo sustituido con halógeno, especialmente trifluorometilo; R² es -O-CH(CH₃)CF₃ y R³ es

-S(O)₂-alquilo inferior.

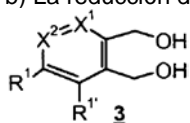
En otra forma de ejecución, el proceso para preparar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo comprende

- 5 a) La carbonilación de un compuesto de fórmula **1** al diéster de fórmula **2**



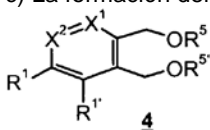
- 10 donde R¹, R^{1'}, R⁴ y R^{4'} y X¹ y X² son tal como se han definido arriba, y de manera preferente R⁴ y R^{4'} son, independientemente entre sí, alquilo inferior, R^{1'} es hidrógeno y X² es CH, en presencia de CO y un catalizador.

- b) La reducción del diéster **2** al diol **3**



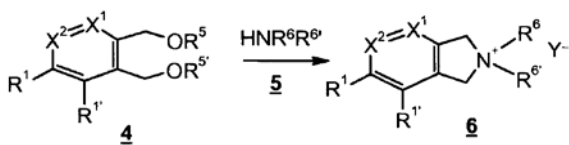
- 15 donde R¹, R^{1'}, X¹ y X² son tal como se han definido arriba, preferiblemente donde R^{1'} es hidrógeno, X² es C y X¹ es N y R¹ es tal como se ha definido arriba,
 en presencia de un agente reductor tal como NaBH₄ en ácido acético, DIBAH (hidruro de diisobutil-aluminio), Redal (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio), LiBH₄ o LiAlH₄ y opcionalmente una sal de metal alcalino y/o alcalinotérreo o de transición. La sal alcalina o alcalinotérrica es preferiblemente BaCl₂, CaCl₂, MgCl₂, MnCl₂, FeCl₂, YCl₃, CeCl₃, SrCl₂, ZnCl₂, ZrCl₄, LiCl·MgCl₂ y/o CaCl₂, especialmente CaCl₂.

- c) La formación del derivado de diol **4**



- 25 donde R⁵ y R^{5'} son tal como se han definido arriba, preferiblemente donde R^{1'} es hidrógeno, X² es C y X¹ es N y R¹ es tal como se ha definido arriba,
 el diol **3** se hace reaccionar en presencia de una base y en un disolvente en el que las sales formadas durante la reacción sean insolubles y fáciles de eliminar por filtración.

- 30 d) La ciclación con un derivado amínico de fórmula **5**

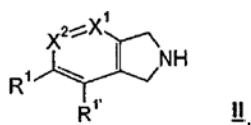


- 35 donde R¹, R^{1'}, X¹ y X² son tal como se han definido arriba;
 R⁶, R^{6'} son, independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo protector de amino tal como bencilo, difenilmetilo o similar; e
 Y⁻ es un anión como Cl⁻ o mesilato, tosilato o nosilato;
 preferiblemente donde R^{1'} es hidrógeno, X² es C, X¹ es N y R¹ es tal como se ha definido arriba,
 a una temperatura de 60°C a 100°C, en presencia de una base tal como la base de Hünig (diisopropiletilamina, DIPEA), K₂CO₃ o trietilamina.

- 40 En una forma de ejecución la sal de hidrocioruro del compuesto (**6**) se forma utilizando cloruro de acetilo en metanol.
 En otra forma de ejecución el producto bicíclico (**6**) se puede aislar directamente de la mezcla reactiva en forma de su sal de mesilato, tosilato o nosilato.

- 45 Para los compuestos de la fórmula (**6**) en que R⁶ es hidrógeno puede aislarse el ácido libre o la correspondiente sal.

- e) La hidrogenolisis de la amina protegida (**6**) o de su sal a la amina de fórmula II o su sal

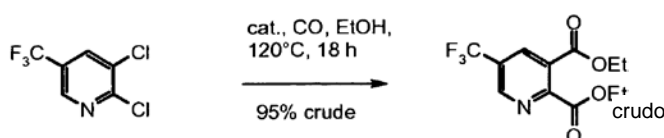


donde R^1 , $R^{1'}$, X^1 y X^2 son tal como se han definido arriba, bajo hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de Pd/C y opcionalmente en presencia de un ácido, para dar la sal correspondiente.

5 En una forma de ejecución se prepara una sal de un compuesto de fórmula II por hidrogenación de un compuesto de fórmula **6** en que R^1 es alquilo inferior sustituido con halógeno, $R^{1'}$ y R^6 son hidrógeno y X^2 es carbono, en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C y ácido clorhídrico.

10 Ejemplos

1. Síntesis de 5-trifluorometil-piridina 2,3-dicarboxilato de dietilo

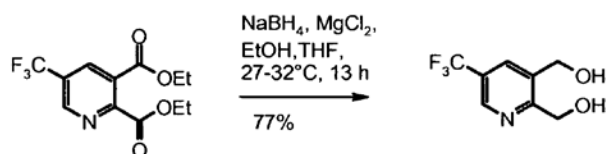


15 Se cargó un autoclave de 200 l con una solución de 14,6 kg de 2,3-dicloro-5-trifluorometil-piridina (67,6 moles) en 60,0 l de etanol y se trató a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón con una suspensión de 73 g de dicloruro de paladio(II) 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (89,4 mmoles) y 13,6 kg acetato sódico (165,8 moles) en 54 l de etanol. Se cerró herméticamente el autoclave, la presión de monóxido de carbono se ajustó a 15 bar y la carbonilación se efectuó agitando a 120°C durante 18 h, luego se enfrió a 22°C. El autoclave se enfrió hasta la temperatura ambiente y luego se ventiló.

20 Se filtró la suspensión negra y el recipiente se lavó dos veces con 50 l, en total 100 l de etanol. El filtrado se evaporó a presión reducida, a 50°C, y el residuo se disolvió en una mezcla de 30 l de acetato de etilo y 15 l de tolueno. La solución se lavó con 30 l de agua y tras la separación de fases, la fase orgánica se evaporó a presión reducida, a 50°C, para dar 18,7 kg (95%) de 5-trifluorometil-piridina 2,3-dicarboxilato de dietilo, en forma de un aceite.

MS (EI): 292 ($M+H^+$, 17), 272 (M-F, 12), 246 (32), 218 (100), 191 (17), 174 (47), 147 (81).

30 2.1. Síntesis de (2-hidroximetil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-metanol

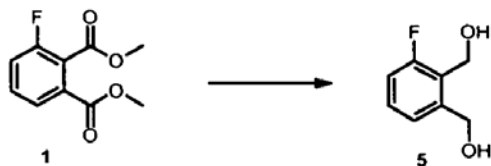


35 Una suspensión de 1,3 kg de $MgCl_2$ (16, moles) en 14,5 l de tetrahidrofurano se trató a $T_{m\acute{a}x} = 10^\circ C$ durante 35 minutos con 11,8 l de etanol (reacción exotérmica). La mezcla reactiva se agitó fuertemente y se trató en porciones (durante 30-60 min.) con una suspensión de 1,3 kg de borohidruro sódico (32,99 moles) en 6,7 l de tetrahidrofurano. Se produjo una reacción muy exotérmica acompañada de espumación. La mezcla se calentó a 28°C y se agitó a esta temperatura durante 20 min. A lo largo de 35 minutos se añadió a la suspensión a $T = 27 - 32^\circ C$ una solución de 1,69 kg de 5-trifluorometil-piridina 2,3-dicarboxilato de dietilo (5,7 moles) en 5,1 l de etanol. La suspensión de color amarillo-naranja se agitó durante 13 h a $T = 27 - 32^\circ C$.

40 La mezcla reactiva de color amarillo se añadió en porciones, a lo largo de 18 minutos, a una solución de 5,9 kg de bicarbonato sódico (81,9 moles) y 68 l de agua, resultando una reacción exotérmica con desprendimiento de gas. La suspensión de color amarillo se agitó durante 18 minutos y después se eliminó todo el disolvente orgánico por evaporación a presión reducida (400 - 50 mbar) a 60°C. El volumen total se ajustó a 70 l con agua. La suspensión se trató agitando fuertemente con 10,5 kg de ácido cítrico (54,3 moles) disueltos en 8,4 l de agua, para ajustar el pH a 7 (espumación). A la disolución de color amarillo se le añadieron 40 l de terc-butil-metiléter. Tras la extracción y la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con 30 l, en total 60 l, de terc-butil-metiléter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre 15 kg de Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a 60°C y 750 - 10 mbar, dando 913,0 g (76,9%) de (2-hidroximetil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-metanol, en forma de un aceite rojo amarillento.

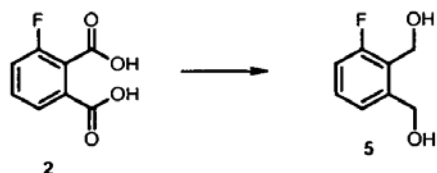
50 MS (EI): 208 ($M+H^+$, 13), 289 (54), 161 (100).

2.2 Preparación de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol a partir de 3-fluoro-ftalato de dimetilo



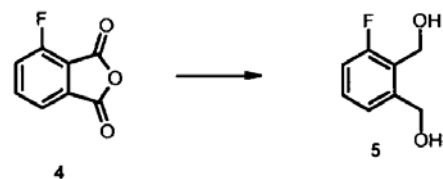
- 5 En un matraz de 10 ml de fondo redondo y dos bocas, equipado con termómetro, agitador magnético y aporte de gas inerte, se enfriaron a 0-5°C 1,20 ml de una solución 3,5 M de dihidrido-bis(2-metoxi-etoxi)aluminato sódico (4,2 mmoles) en tolueno. A lo largo de 5 minutos se agregó gota a gota a 0-5°C una disolución de 212,0 mg (1,0 mmoles) de 3-fluorofthalato de dimetilo en 2,2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla reactiva se agitó durante 1,5 h a 0-5°C. A lo largo de 5 minutos se añadió gota a gota a 0-5°C una solución de 1,05 ml de salmuera y 1,05 ml de hidróxido sódico 2 M. La mezcla reactiva se extrajo con 3,0 ml de terc-butil-metiléter, la fase orgánica se separó y se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó a 40°C y 190-9 mbar, dando 110,0 mg (70%) de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol en forma de un sólido blanquecino.
- 10 MS (EI): 138 (100), 137 (78), 109 (57).

15 2.3. Preparación de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol (5) a partir de ácido fluoroftálico



- 20 En un matraz de 500 ml de fondo redondo y cuatro bocas, equipado con termómetro, agitador magnético y aporte de gas inerte, se disolvieron 18,41 g de ácido 3-fluorofthalico (100 mmoles) en 92 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0-5°C. A lo largo de 93 minutos se añadieron 143 ml de una solución 3,5 M de dihidrido-bis(2-metoxi-etoxi)aluminato sódico (500 mmoles) en tolueno. La mezcla reactiva se agitó durante 1 h a 0-5°C y luego durante 2 h a temperatura ambiente. La disolución de ligero color naranja se enfrió a 0-5°C y después se agregó gota a gota, a lo largo de 13 minutos, una solución de 125 ml de salmuera y 125 ml de hidróxido sódico 2 M. Se separó la fase orgánica y la solución acuosa se extrajo con 240 ml de terc-butil-metiléter, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre 280 g de sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron en un evaporador rotatorio a 40°C y 300-10 mbar. El residuo se trató tres veces con una disolución de 10 ml de terc-butil-metiléter y 50 ml de tolueno y se evaporó a 40°C y 300-10 mbar, para obtener 14,25 g (91%) de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol en forma de cristales de color beige.
- 25 MS (EI): 138 (100), 137 (78), 109 (57).

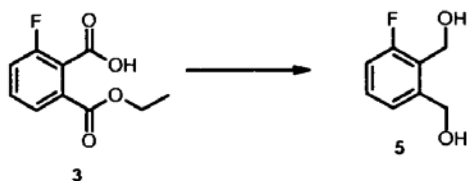
30 2.4. Preparación de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol (5) a partir de anhídrido fluoroftálico



- 35 En un matraz de 10 ml de fondo redondo y dos bocas, equipado con termómetro, agitador magnético y aporte de gas inerte, se enfriaron a 0-5°C 1,20 ml de una disolución 3,5 M de dihidrido-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico (4,2 mmoles) en tolueno. A lo largo de 5 minutos se agregó gota a gota a 0-5°C una solución de 166,1 mg de 4-fluoro-isobenzofuran-1,3-diona (1,0 mmoles) en 1,60 ml de tetrahidrofurano. La mezcla reactiva se agitó 4,5 h a 0-5°C. A lo largo de 5 minutos se agregó gota a gota a 0-5°C una solución de 1,05 ml de salmuera y 1,05 ml de hidróxido sódico 2 M. La mezcla reactiva se extrajo con 3,0 ml de terc-butil-metiléter, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a 40°C, 190-9 mbar, dando 104,0 mg (68%) de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol en forma de un sólido de color blanquecino.
- 40 MS (EI): 138 (100), 137 (96), 109 (64).

45

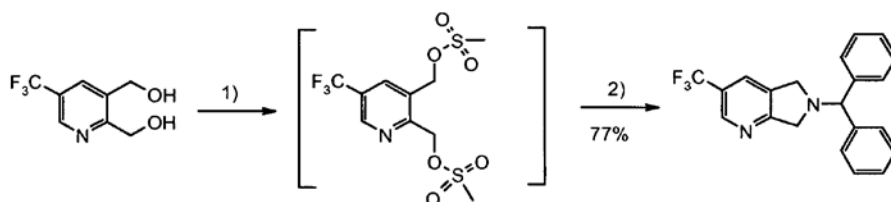
2.5. Preparación de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol a partir de fluoroftalato de monoetilo



En un matraz de 25 ml de fondo redondo y dos bocas, equipado con termómetro, agitador magnético y aporte de gas inerte, se disolvieron 424,4 mg de 3-fluoroftalato de 1-etilo (2,0 mmoles) en 2,12 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0-5°C. A lo largo de 10 minutos se añadieron gota a gota 2,86 ml de una solución 3,5 M de dihidrido-bis-(2-metoxietoxi)aluminato sódico (10,0 mmoles) en tolueno. La mezcla reactiva se agitó durante 1 h a 0-5°C y luego durante 2 h a la temperatura ambiente. La solución de color ligeramente anaranjado se enfrió a 0-5°C y se agregó gota a gota a lo largo de 13 minutos una solución de 2,5 ml de salmuera y 2,5 ml de hidróxido sódico 2 M. La mezcla reactiva se extrajo con 4,8 ml de terc-butil-metiléter. Se separó la fase orgánica y la solución acuosa se extrajo con 3,2 ml de terc-butil-metiléter, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre 1,8 g de sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron en un evaporador rotatorio a 40°C y 300-10 mbar. El residuo se trató tres veces con una solución de 0,2 ml de terc-butil-metiléter y 1,2 ml de tolueno, y se evaporó a 40°C y 300-10 mbar, obteniéndose 256 mg (82%) de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol (5) en forma de cristales blanquecinos.

MS (EI): 138 (100), 137 (94), 109 (57).

3.1. a) Síntesis de 6-benzhidril-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridina



- 1) cloruro de metansulfonilo, EtOAc, Net_3 , 0°C, 2 h
- 2) difenilmetil-amina, base de Hünig, 90°C, 16 h

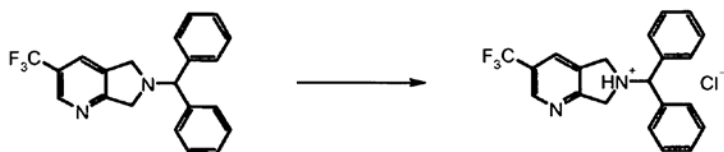
Un matraz de 1,5 l de fondo redondo y cuatro bocas, equipado con termómetro, embudo dosificador, refrigerante intensivo, agitador magnético y aporte de gas inerte, se cargó con una disolución de 69 g de (2-hidroximetil-5-trifluorometilpiridin-3-il)-metanol (333,1 mmoles) y 900 ml de acetato de etilo, que se enfrió a 0°C y se trató durante unos 10 minutos a $T = 0 - 5^\circ\text{C}$ con 83,7 g de cloruro de metansulfonilo (730,7 mmoles). La solución de color marrón se agitó a $T = 0 - 5^\circ\text{C}$ durante 10 minutos y se trató durante 60 minutos a $T = 0 - 5^\circ\text{C}$ con una solución de 85,1 g de trietilamina (836,4 mmoles) en 200 ml de acetato de etilo (reacción exotérmica). La suspensión de color amarillo se agitó durante 2 h a $T = 0 - 5^\circ\text{C}$, después se filtró, y el residuo se lavó con 200 ml de acetato de etilo. El filtrado combinado de dimesilato se trató a $T = 5 - 10^\circ\text{C}$ con 61,0 g de difenilmetil-amina (333,0 mmoles) y 87,8 g de base de Hünig (666,0 mmoles). La mezcla reactiva se calentó a $T = 76 - 80^\circ\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 2,5 h y a reflujo por la noche.

La mezcla se vertió entera en 940 ml de agua (reacción exotérmica), se agitó fuertemente durante 10 minutos y luego se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 940 ml de disolución semisaturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente de la fase orgánica se evaporó (60°C, 300 a 10 mbar), dando 115 g de 6-benzhidril-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridina cruda, en forma de un residuo de color beige que contenía trazas de acetato de etilo.

El producto crudo se trató con 500 ml de isopropanol y se agitó a 60°C durante 10 minutos. Se evaporó de nuevo el disolvente de la suspensión ligeramente marrón y el procedimiento se repitió una segunda vez. El residuo se disolvió a 80°C en 1,65 l de isopropanol y se filtró con carbón activo. El carbón activo se lavó con 170 ml de isopropanol y el volumen total se concentró a 900 ml. La solución se trató a $T = 75 - 80^\circ\text{C}$ con 300 ml de agua. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente a lo largo de 2 h y se agitó a esta temperatura durante la noche. La suspensión espesa de color ligeramente marrón se agitó luego durante 1 h a 40°C, se enfrió en 5 h hasta 0°C y se agitó a esta temperatura por la noche. Se filtró la suspensión, los cristales se lavaron con 340 ml de isopropanol y se secaron a 50°C y 10 mbar, a lo largo de dos días, para dar 73,5 g (62,3%) de 6-benzhidril-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridina en forma de cristales blancos.

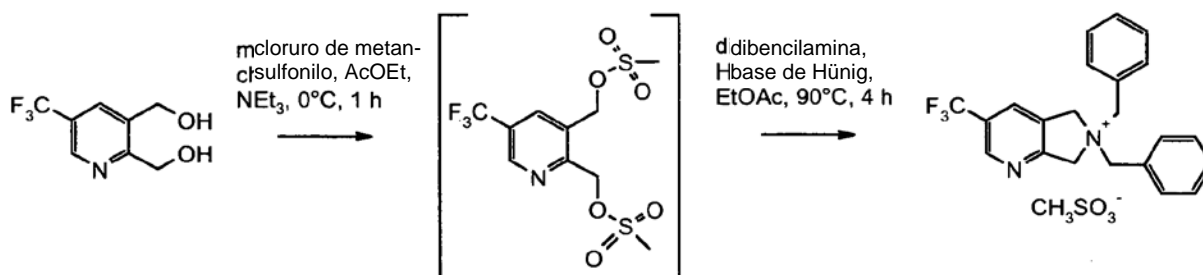
MS (turbo spray): 355 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 167 (37).

3.1. b) Síntesis de 6-benzhidril-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridina hidrocloreuro



- 5 Un matraz de 350 ml de fondo redondo y cuatro bocas, equipado con termómetro, embudo dosificador, refrigerante intensivo, agitador magnético y aporte de gas inerte, se cargó con 117 ml de metanol, que se trató durante 5 minutos a $T = 15 - 30^{\circ}\text{C}$ con 2,6 ml de cloruro de acetilo (36,3 mmoles) (reacción exotérmica). La solución incolora se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se trató con una sola porción de 11,7 g (33,0 mmoles) de 6-benzhidril-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridina. El embudo de polvo se lavó con 20 ml de metanol y la solución de color amarillo claro se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó a 60°C a presión reducida hasta un volumen total de 20 ml y luego se añadieron 210 ml de terc-butil-metiléter a 60°C . La mezcla se calentó a reflujo, se agitó a esta temperatura durante 40 minutos y luego se enfrió a lo largo de 1 h hasta la temperatura ambiente. La suspensión amarilla se filtró, los cristales se lavaron con 22 ml de terc-butil-metiléter y se secaron a temperatura ambiente y < 10 mbar durante 12 h, dando 11,5 g (89,2%) de 6-benzhidril-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridina hidrocloreuro en forma de cristales ligeramente amarillos.
- 10
- 15 MS (EI): 355 ($M+H^+$, 100), 167 (9).

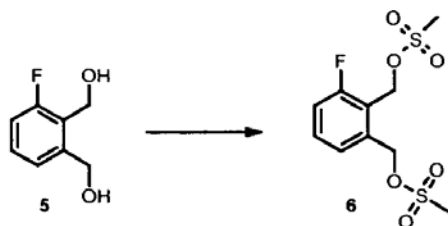
3.2. Síntesis de 6,6-dibencil-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo metansulfonato



- 20
- 25 Un matraz de 500 ml de fondo redondo y cuatro bocas, equipado con un termómetro sumergido en la mezcla de la reacción, embudo dosificador, condensador intensivo, agitador magnético y aporte de gas inerte, se cargó con una solución de 10,36 g de diol (2-hidroxi-3-(trifluorometil)piridin-5-il)-metanol, 50,0 mmoles) y 180 ml de acetato de etilo. La solución se enfrió a $0 - 5^{\circ}\text{C}$ y se trató con 8,5 ml de cloruro de metansulfonilo (110,0 mmoles), la T subió de $1,0$ a $2,0^{\circ}\text{C}$. La solución de color marrón se agitó a $T = 0 - 5^{\circ}\text{C}$ y se trató a lo largo de 70 minutos, a $T = 0 - 5^{\circ}\text{C}$, con una disolución de 17,4 ml de trietilamina (125,0 mmoles) en 19 ml de acetato de etilo (reacción exotérmica). La suspensión de color amarillo se agitó durante 0,5 h a $T = 0 - 5^{\circ}\text{C}$ y se filtró. El residuo se lavó con 65 ml de acetato de etilo. Los filtrados de dimetilato reunidos se trataron a $T = 5 - 10^{\circ}\text{C}$ con 9,6 ml de dibencilamina (50,0 mmoles), 9,4 ml de base de Hünig (55,0 mmoles) y 13,2 ml de etanol. La mezcla reactiva se calentó a reflujo ($T = 74^{\circ}\text{C}$) y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se añadieron 0,5 ml más de dibencilamina (2,5 mmoles) a la suspensión ligeramente marrón y se calentó a reflujo durante 2,5 h más para completar la reacción.
- 30

- 35 La suspensión ligeramente marrón se enfrió hasta temperatura ambiente en 2 h, se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se enfrió hasta $0 - 5^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 h a esta temperatura. La suspensión ligeramente marrón se filtró con un embudo de filtro de vidrio G3 previamente enfriado ($0 - 5^{\circ}\text{C}$). La torta de filtración se lavó con una mezcla preenfriada ($0 - 5^{\circ}\text{C}$) de 80 ml de acetato de etilo y 5 ml de etanol. Los cristales blancos se secaron en un evaporador rotatorio a $40^{\circ}\text{C}/3$ mbar durante 6 h, para dar 16,2 g (69,6%) de 6,6-dibencil-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo metansulfonato en forma de cristales blancos.
- 40 MS (EI): 369 (M^+ , 100), 277 (8).

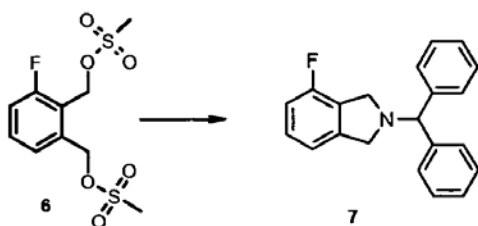
3.3. a) Preparación de metansulfonato de 2-fluoro-6-metansulfoniloximetil-bencilo



45

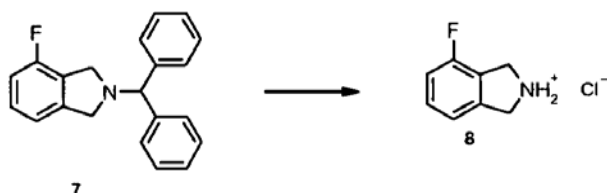
En un matraz de 200 ml de fondo redondo y dos bocas, equipado con termómetro, agitador magnético y aporte de gas inerte, se disolvieron 10,15 g de (2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-metanol (65,0 mmoles) en 208 ml de acetato de etilo, se enfriaron a 0-5° y, a lo largo de 5 minutos, se añadieron gota a gota 11,1 ml de cloruro de metansulfonilo (143,0 mmoles). Después se agregó gota a gota una solución de 22,6 ml (162,5 mmoles) de trietilamina en 25 ml de acetato de etilo, a lo largo de 38 minutos. La suspensión blanca se agitó durante 2 h a 0-5°C, se filtró con un embudo filtrante de vidrio previamente enfriado (0-5°C) y se lavó con 65 ml de acetato de etilo previamente enfriado (0-5°C), dando 325 ml de solución con producto.

3.3.b) Preparación de 2-benzhidril-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol



En un matraz de 500 ml de fondo redondo y dos bocas, equipado con termómetro, condensador de reflujo, agitador magnético y aporte de gas inerte, se cargaron 325 ml de metansulfonato de 2-fluoro-6-metansulfoniloximetil-bencilo (65 mmoles) en acetato de etilo, 12,3 ml de aminodifenilmetano (71,5 mmoles) y 27,8 ml de N-etildiisopropilamina (162,5 mmoles). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a 40°C y 160 a 10 mbar, dando 49 g de 2-benzhidril-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol crudo en forma de un sólido de color rosado ligero. El producto crudo se trató con 197 ml de metanol y se calentó a reflujo durante 15 minutos. La suspensión ligeramente marrón se enfrió en 30 minutos hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró a través de un embudo filtrante de vidrio preenfriado y el residuo se lavó con 66 ml de metanol frío. Los cristales blancos se secaron a 40°C y 10 mbar, dando 32,4 g (83%) de 2-benzhidril-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol (7). MS (turbo spray): 304 (M+H⁺, 39), 346 (11), 167 (100).

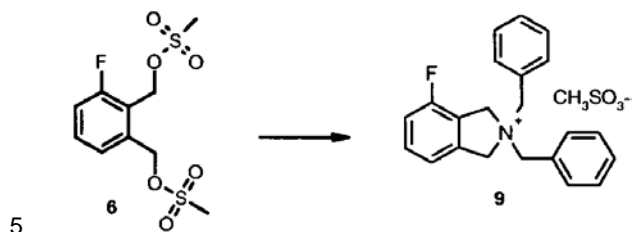
3.3. c) Preparación de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol hidrocloreuro (8)



En un matraz de 250 ml de fondo redondo y cuatro bocas, equipado con termómetro, agitador magnético y aporte de gas hidrógeno, se enfriaron 35 ml de metanol a 0 - 5°C y se añadieron lentamente 1,80 ml de (25,3 mmoles) de cloruro de acetilo. La temperatura subió a 20°C y esta mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de adicionar 6,98 g (23,0 mmoles) de benzhidril-4-fluoro-2,3-dihidro-1H isoindol y 35 ml de metanol. La suspensión blanca se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 0,70 g de paladio al 10% en carbón activo. El recipiente se evacuó tres veces y se ventiló, primero con argón, luego con hidrógeno. La mezcla negra se hidrogenó durante 7 h a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con 20 ml de metanol. El filtrado ligeramente amarillo se trató de nuevo con 0,70 g de paladio al 10% en carbón activo y se hidrogenó durante 15 h más a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión negra y la torta de filtración se lavó con 25 ml de metanol. El filtrado incoloro transparente se evaporó a 40°C y 300 a 10 mbar para obtener 7,34 g de residuo blanco. El producto crudo se suspendió en 40 ml de terc-butil-metiléter, se calentó a reflujo durante 10 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión y la torta de filtración se lavó con 13 ml de terc-butil-metiléter. Los cristales blancos se secaron a 40°C y 10 mbar, dando 3,74 g (94%) de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol hidrocloreuro en forma de cristales blancos. MS (turbo spray): 138 (M+H⁺, 100), 139 (10).

3.4. a) la misma reacción que en 3.3. a)

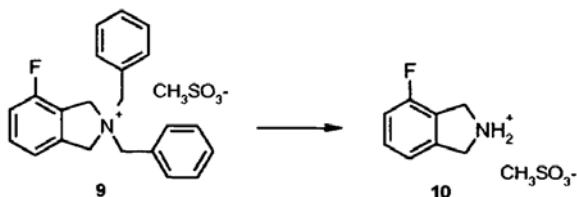
3.4. b) Preparación de 2,2-dibencil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindolio metansulfonato (9)



10
15
20

En un matraz de 50 ml de fondo redondo y dos bocas, equipado con termómetro, agitador magnético, condensador de reflujo y aporte de gas inerte, se disolvieron 1,56 g de metansulfonato de 2-fluoro-6-metansulfoniloximetilbencilo (5,0 mmoles) bajo atmósfera de argón, agitando, en 24,0 ml de acetato de etilo. La solución amarilla transparente se trató con 1,3 ml de etanol, 0,96 ml (5,0 mmoles) de dibencilamina y 0,94 ml (5,5 mmoles) de N-etildisopropilamina. La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 2,5 h, luego se añadieron 0,05 ml (0,25 mmoles) de dibencilamina y 0,04 ml (0,25 mmoles) de N-etildisopropilamina y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h más. La disolución amarilla transparente se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a 40°C y 200 hasta 5 mbar, para dar 3,48 g de producto crudo en forma de un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna con 85 g de sílice, empleando una mezcla de diclorometano, metanol, hidróxido amónico acuoso al 25% (90/10/1). Las fracciones reunidas se evaporaron y se secaron en un evaporador rotatorio a 40°C y 250 a 10 mbar, dando 1,14 g de 2,2-dibencil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindolio metansulfonato (55%) en forma de un sólido blanco. MS (turbo spray): 318 (M⁺, 100), 319 (24), 226 (7).

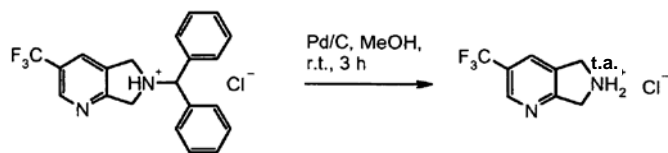
20 3.4.c) Preparación de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol metansulfonato (10)



25
30

En un matraz de 10 ml de fondo redondo y dos bocas, equipado con termómetro, agitador magnético y aporte de gas hidrógeno, se disolvieron 827 mg de 2,2-dibencil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindolio metansulfonato (2,0 mmoles) en 4,1 ml de metanol y se añadieron 41,0 mg de paladio al 10% en carbón activo. El recipiente se evacuó tres veces y se ventiló primero con argón y luego con hidrógeno. La mezcla negra se hidrogenó durante 2,5 h a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con 6,0 ml de metanol. El filtrado transparente se evaporó a 40°C y 300 a 10 mbar, dando 451 mg (97%) de ácido 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindolio metanosulfónico (10) en forma de un sólido gris. MS (turbo spray): 138 (M+H⁺, 100), 139 (6).

4.1. Síntesis de cloruro de 3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo



40

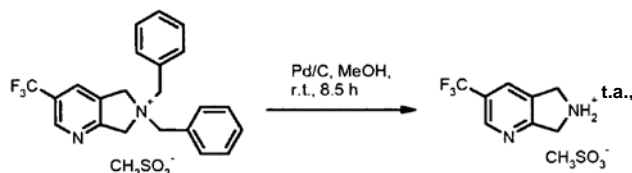
Se cargó un autoclave con una suspensión de 150 g de 6-benzhidril-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina hidrocloreto (383,8 mmoles) y 7,5 g de paladio sobre carbón activo en 0,5 l de metanol. La suspensión se agitó a temperatura ambiente. Se cerró herméticamente el autoclave, se ajustó la presión de hidrógeno a 1,5 bar (absoluta) y se efectuó la hidrogenación, agitando a 20 – 25°C durante 3 - 4 h. Luego se ventiló el autoclave, se filtró la suspensión y el residuo negro se lavó dos veces con 0,5 l, en total 1 l, de metanol. El disolvente del filtrado se evaporó a 60°C a presión reducida, para dar 152,3 g de cloruro de 3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo crudo, en forma de un residuo de color marrón.

45

La solución amarilla transparente de 152,3 g del producto crudo cloruro de 3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo en 200 ml de metanol se diluyó con 600 ml de acetato de etilo y el disolvente se evaporó a 60°C bajo presión reducida (335 - 250 mbar), hasta un volumen total de 500 ml. Se sustituyó el metanol a 60°C, manteniendo el volumen constante a presión reducida mediante la adición de 3,5 l de acetato de etilo. La suspensión resultante se

trató a 60°C con 125 ml de tolueno, se agitó durante 15 minutos y se añadieron 50 ml de metanol. Después de agitar durante 15 minutos a 60°C, la suspensión se enfrió en 1 h hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Los cristales se filtraron y se lavaron con una mezcla de 300 ml de acetato de etilo, 10 ml de tolueno y 10 ml de metanol y luego se secaron a 60°C y < 10 mbar durante 2 h y a temperatura ambiente por la noche, dando 74,8 g (86.7%) de cloruro de 3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-io en forma pulverulenta de color beige.
MS (EI): 189 (M+H⁺, 100).

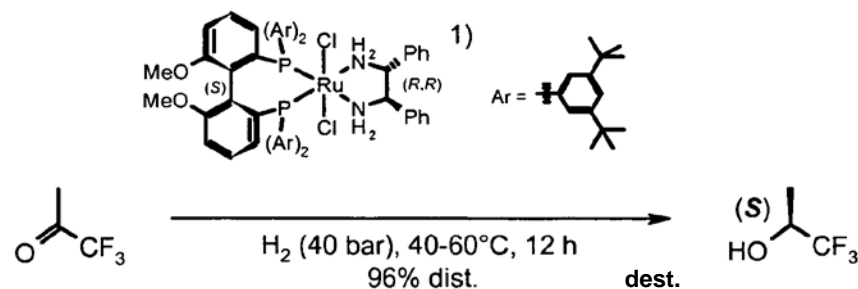
4.2. Síntesis de 3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-io metansulfonato



Un matraz de 200 ml de fondo redondo y cuatro bocas, equipado con un termómetro sonda sumergido en la mezcla reactiva, agitador mecánico, aporte de gas inerte y un aparato hidrogenador, se cargó con una solución de 15,8 g de 6,6-dibencil-3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-io metansulfonato (34,0 mmoles) y 0,39 g de paladio sobre carbón activo en 79 ml de metanol, y luego se agitó a temperatura ambiente. El matraz de reacción se ventiló varias veces a presión atmosférica con argón e hidrógeno. La hidrogenación se realizó a temperatura ambiente y a presión atmosférica, agitando a 20 – 25°C durante 8,5 h. Después el matraz de reacción se ventiló varias veces con argón y se filtró la suspensión. El residuo negro se lavó dos veces con 13 ml, en total 26 ml, de metanol.

Del filtrado transparente de color marrón claro se separaron por destilación 80 ml de metanol (80°C/480 - 280 mbar), después el metanol restante se reemplazó a T 38 – 43°C y 560 - 370 mbar, manteniendo el volumen constante con la adición, dos veces, de 76 ml, en total 152 ml, de acetato de etilo. Se inició la cristalización y se añadieron 76 ml más de acetato de etilo. La suspensión ligeramente marrón se calentó a reflujo durante 5 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente en 0,5 h y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión y los cristales de color blanquecino se lavaron en porciones con un total de 25 ml acetato de etilo. Los cristales se secaron en un evaporador a 42°C y < 10 mbar durante 6 h, obteniéndose 8,87 g (91,8%) de 3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-io metansulfonato en forma de polvo blanquecino.
MS (EI): 189 (M+H⁺, 100).

5. Síntesis de (S)-trifluoro-isopropanol, tal como se describe en la patente WO 2008/012240



1) RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN

La reacción se llevó a cabo en un autoclave agitado de 185 ml, equipado con un sistema eléctrico de calefacción/refrigeración, control en cascada de la temperatura y medición de la temperatura, del flujo de gas, de la velocidad de agitación y de la presión. Todo el sistema va conectado a una alimentación de hidrógeno. Durante el proceso se registró en línea la temperatura, la velocidad de agitación, el flujo y el consumo de hidrógeno, mediante un sistema de recogida de datos con un PC.

El autoclave de 185 ml se cargó en la caja de guantes con 0,75 ml de agua y se puso 2 h en el refrigerador (-18°C). Luego el autoclave se sacó del refrigerador y se cargó con 14,86 mg de RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN (10,5 x 10⁻³ mmoles, relación de sustrato a catalizador igual a 20.000), 75,00 mg de formiato sódico (1,10 mmoles) y 23,44 g de trifluoroacetona (18,75 ml, 209,2 mmoles) fría (-18°C), se cerró enseguida herméticamente y se presurizó con 7 bar de argón.

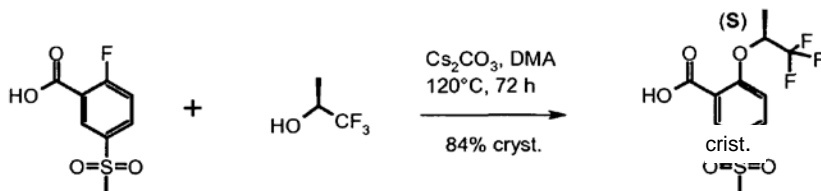
El autoclave se sacó de la caja de guantes y se introdujo en una unidad de calefacción/refrigeración y se conectó a una línea de hidrogenación enteramente barrida con hidrógeno. El autoclave se presurizó con 40 bar de hidrógeno, agitando, y empezó el calentamiento. Al cabo de 10 h se incrementó la temperatura de reacción a 60°C durante 2 h para completar la conversión. Después se enfrió y se ventiló el autoclave y la mezcla reactiva cruda se transfirió a un

matraz de fondo redondo de 30 ml, para dar 24,55 g de (S)-trifluoro-isopropanol crudo en forma de una suspensión blanquecina. Destilación: se destilaron 24,55 g de producto crudo a 34°C/150 mbar, para obtener 23,91 g (96.3%) de (S)-trifluoro-isopropanol en forma de un aceite incoloro.

Contenido de H₂O 3,4%; comp. AE

5 Contenido de Ru < 1 ppm, no detectado

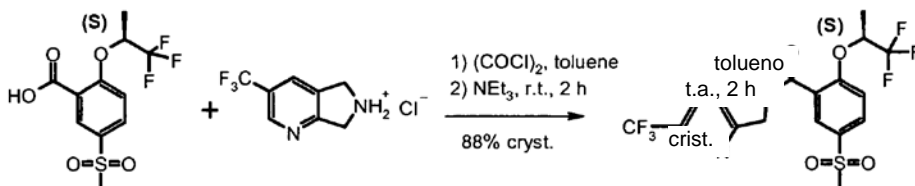
6. Síntesis de ácido 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico tal como se describe en la solicitud de patente EP 07103485.4



15 Un autoclave de 12 l se cargó con una solución incolora de 700,0 g de ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (3,2 moles) en 7,7 l de N,N-dimetil-acetamida. La solución se trató con 1965,0 g de carbonato de cesio (6,0 moles) y 522,8 g de (S)-trifluoro-isopropanol (4,6 moles). La suspensión blanca se calentó a 120°C y se agitó bajo atmósfera de argón durante 72 h (1,5 bar).

20 Después de enfriar a 20°C, se filtró la suspensión blanca, se lavó la torta de filtración con 500 ml de N,N-dimetil-acetamida y se evaporó el filtrado. Se añadieron 9 l de agua al residuo y la solución se extrajo 3 veces con 7 l, en total 21 l, de acetato de etilo. La fase acuosa se calentó en el evaporador rotatorio para eliminar completamente el resto de acetato de etilo de dicha fase. El pH de la fase acuosa se ajustó a 1,5 añadiendo 600 ml de HCl al 37%, con lo cual precipitó el producto. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, los cristales se lavaron con 5 l de agua y se secaron a vacío elevado durante 24 h a 50°C, para dar 840,0 g (84,0%) de ácido 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico en forma de cristales blancos.

25 7.1. Síntesis de [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona



35 Matraz de 250 ml de fondo redondo equipado con termómetro, embudo dosificador, agitador mecánico y aporte de gas inerte.

40 Una suspensión beige de 44,9 g de ácido 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (143,7 mmoles) y 1,8 ml de dimetilformamida en 295 ml en tolueno se trató a temperatura ambiente durante 14 minutos con una solución de 18,3 g de cloruro de oxalilo (141,3 mmoles) en 32 ml de tolueno (reacción exotérmica). La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó gota a gota, a temperatura ambiente, a lo largo de 16 minutos, a un matraz de 2,5 l de fondo redondo y cuatro bocas cargado con una disolución de 32,0 g de 1-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina HCl (142,5 mmoles) del ejemplo 4.1 en 900 ml de tolueno y 61,3 g de trietilamina (605,6 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h.

45 Se filtró la suspensión y el residuo se lavó en porciones con 190 ml de tolueno. El filtrado se extrajo con 860 ml de agua. Después de separar las fases, la fase orgánica se lavó tres veces con 590 ml, en total con 1,8 l de bicarbonato sódico al 5% y una vez con 600 ml de solución de NaCl al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente de la fase orgánica se evaporó a 60°C y 400 mbar. El residuo se trató con 400 ml de etanol y el disolvente se evaporó de nuevo a 60°C y a presión reducida, para dar 70,7 g de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona cruda, en forma de una espuma ligeramente amarilla.

50 Cristalización a partir de etanol/agua: una solución amarilla de 70,7 g de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona en 194 ml de etanol se calentó a reflujo y se trató durante 30 minutos con 194 ml de agua. La mezcla se enfrió en 1 h hasta T = 38 – 42°C y se agitó durante 1 h a esta temperatura (siembra a T = 53 – 55°C). A lo largo de 47 minutos se agregaron 580 ml de agua a la suspensión blanca espesa y ésta se enfrió en 30 minutos hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La suspensión blanca se filtró, los cristales se lavaron con una mezcla de 32 ml de etanol y 128 ml de agua, después se secaron a 50°C y 5 mbar durante 15 h, para dar 62,7 g de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-

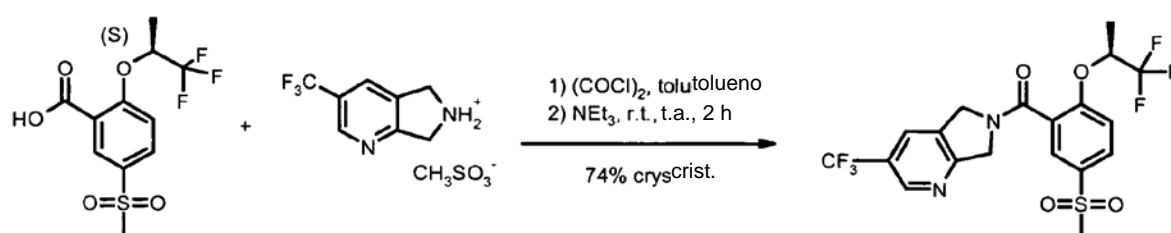
6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona en forma pulverulenta de color amarillo.

Cristalización a partir de etanol/heptano: una solución amarilla de 62,7 g de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona en 150 ml de etanol se calentó a reflujo, se agitó durante 10 minutos, luego se enfrió en 1 h hasta $T = 38 - 42^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h a esta temperatura (siembra con la forma A a $T = 53 - 55^{\circ}\text{C}$). La suspensión espesa se enfrió en 60 minutos hasta la temperatura ambiente y se trató durante 60 minutos con 450 ml de heptano. Después de agitar durante 1 h, la suspensión blanca se filtró y los cristales se lavaron con una mezcla de 34 ml de etanol y 66 ml de heptano, luego se secaron a 50°C y < 10 mbar por la noche, para dar 58,8 g (88,0%) de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona en forma de cristales blancos *).

MS (EI): 505 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 44), 483 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

p.f.: $147,3^{\circ}\text{C}$

7.2. Síntesis de [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona



Un matraz de 100 ml de fondo redondo y cuatro bocas, equipado con termómetro, embudo dosificador, agitador mecánico y aporte de gas inerte, se cargó con una suspensión blanquecina de 3,12 g de ácido 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (10,0 mmoles) y 0,12 ml de dimetilformamida en 39,0 ml de tolueno. La suspensión se trató a temperatura ambiente durante 10 minutos con una solución de 0,86 ml de cloruro de oxalilo (10,0 mmoles) en 2,2 ml de tolueno (reacción exotérmica, desprendimiento de gas). La solución turbia se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y a lo largo de 15 minutos se añadió, a temperatura ambiente, a un matraz de 250 ml de fondo redondo y cuatro bocas, equipado igual que arriba y cargado con una disolución de 2,84 g de 3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo metansulfonato (10,0 mmoles) del ejemplo 4.2 en 84,0 ml de acetato de etilo y 5,85 ml de trietilamina (42,0 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h.

La suspensión ligeramente marrón se extrajo con 80,0 ml de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se lavó tres veces con 50 ml, en total 150 ml, de bicarbonato sódico y una vez con 50 ml de disolución de NaCl al 12%. La fase orgánica combinada se secó sobre 10 g de Na_2SO_4 , se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y el residuo se lavó, en porciones, con un total de 60 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron (42°C y $400 - 5$ mbar) y la espuma residual blanquecina se trató con 20 ml de etanol. El disolvente se eliminó a 42°C y $150 - 5$ mbar, obteniéndose 4,47 g de [5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona cruda en forma de espuma blanquecina.

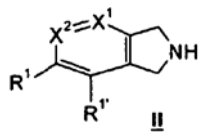
Cristalización a partir de etanol/agua: una solución pardo amarillenta de 4,45 g de producto crudo en 13,4 ml de etanol se calentó a 61°C y se trató durante 5 minutos con 13,4 ml de agua. La mezcla se enfrió en 1 h hasta $T = 38 - 42^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h a esta temperatura. A lo largo de 105 minutos se agregaron 39,5 ml de agua a la suspensión blanca espesa y ésta se enfrió en 60 minutos hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La suspensión blanca se filtró, los cristales se lavaron con una mezcla de 1,9 ml de etanol y 7,6 ml de agua y luego se secaron a 40°C y < 10 mbar durante 6 h, obteniéndose 4,03 g de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona en forma pulverulenta blanquecina.

Cristalización a partir de etanol/heptano una solución pardo amarillenta de 4,03 g de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona en 9,3 ml de etanol se calentó a reflujo, se agitó durante 3 minutos, se enfrió en 35 minutos hasta $T = 38 - 42^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2,5 h a esta temperatura, con lo cual se formó una suspensión blanquecina. Esta suspensión se enfrió en 60 minutos hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, se trató gota a gota durante 16 minutos con 27 ml de heptano y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 6 h. Se filtró la suspensión blanca y los cristales se lavaron con una mezcla de 1,5 ml de etanol y 4,5 ml de heptano, luego se secaron a 40°C y < 10 mbar por la noche, para dar 3,55 g (74%) de 5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluorometil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-6-il)-metanona en forma de cristales blancos *).

MS (EI): 505 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 32), 483 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula II o una sal del mismo



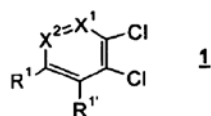
donde

X¹ es N o C;

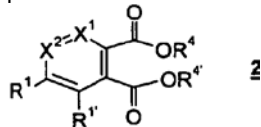
X² es C o, cuando X¹ es C, X² es C o N;

10 R¹ y R^{1'} son, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o con hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo, -CN, -NH₂, -S-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -O-(CH₂)_y-alcoxi C₁-C₆, -O(CH₂)_y-C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)O-alquilo C₁-C₆, -C(O)-NH-alquilo C₁-C₆ o -C(O)-N(alquilo C₁-C₆)₂, que comprende

15 a) la carbonilación de un compuesto de fórmula 1

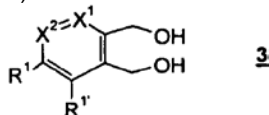


para obtener el diéster de fórmula 2



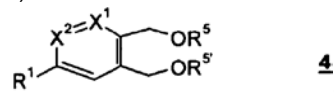
20 en que R⁴ y R^{4'} son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₆; en presencia de CO y un catalizador;

b) la reducción del diéster 2 al diol 3



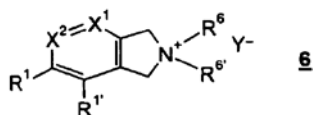
25 en presencia de un reactivo reductor escogido del grupo constituido por NaBH₄ en ácido acético, hidruro de diisobutilaluminio, LiBH₄ o LiAlH₄ y opcionalmente en presencia de una sal alcalina y/o alcalinotérrea o de una sal de metal de transición;

c) la formación del derivado de diol 4



30 en que R⁵ y R^{5'} son, independientemente entre sí, un grupo saliente elegido entre nosilato, tosilato y mesilato; en presencia de una base y en un disolvente en el cual las sales formadas durante la reacción sean insolubles y fácilmente separables por filtración;

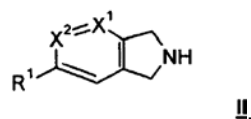
35 d) la ciclación del compuesto 4 con un derivado amínico HNR⁶R^{6'} (5)



40 en que R⁶ y R^{6'} son, independientemente entre sí, hidrógeno o un grupo protector de amino; e Y⁻ es un anión de la sal correspondiente;

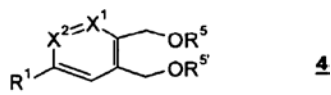
en presencia de una base; o, si uno de los radicales R⁶, R^{6'} es un grupo protector de amino,

e) hidrogenolisis de la amina protegida 6 o de su sal a la amina de fórmula II o una sal de la misma:



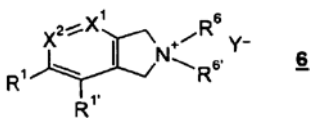
con hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de Pd/C, opcionalmente en presencia de un ácido, para dar la correspondiente sal de fórmula II.

5 2. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula II o una sal del mismo, tal como está definido en la reivindicación 1, el cual comprende la ciclación del compuesto 4



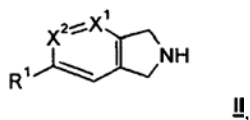
en que

10 R¹, R^{1'}, X¹ y X² son tal como se han definido en la reivindicación 1;
R⁵ y R^{5'} son, independientemente entre sí, un grupo saliente elegido entre nosilato, tosionato y mesilato, con un derivado amínico HNR⁶R^{6'} (5)



en que

15 R¹, R^{1'}, X¹ y X² son tal como se han definido en la reivindicación 1;
R⁶ y R^{6'} son, independientemente entre sí, hidrógeno o un grupo protector de amino; e
Y⁻ es un anión de la sal correspondiente,
en presencia de una base; y la subsiguiente hidrogenólisis de la amina protegida 5, si uno de los radicales R⁶, R^{6'} es un grupo protector de amino, o de su sal a la amina de fórmula II o una sal de la misma:



25 con hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de Pd/C, opcionalmente en presencia de un ácido, para dar la correspondiente sal de fórmula II.