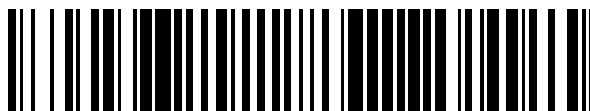


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 037**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

C07D 249/10 (2006.01)

C07C 205/11 (2006.01)

C07C 253/14 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 17/18 (2006.01)

C07C 45/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2008 E 08759781 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2164835**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de triazolonas**

30 Prioridad:

30.05.2007 US 932216 P

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

16.04.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**ARZENO, HUMBERTO, BARTOLOME;
LEE, GARY, M.;
MARTIN, MICHAEL;
SARMA, KESHAB y
ZHU, JIANG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 401 037 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de triazolonas

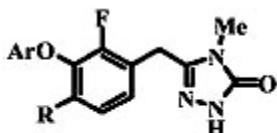
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados 3-[3-(4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo según la fórmula 2. Los compuestos de fórmula 2 resultan
10 útiles para la preparación de triazolonas según la fórmula 20 utilizando etapas adicionales dadas a conocer en la presente memoria. Las triazolonas de fórmula 20 son inhibidores útiles de la transcriptasa inversa del VIH-1 y resultan útiles para tratar el SIDA y los síndromes mediados por el VIH-1. La invención proporciona además compuestos de fórmula 4 que son reactivos útiles en el procedimiento dado a conocer en la presente memoria.

El virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, es el agente causativo del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunológico, particularmente de las células T
15 CD4⁺, con la consiguiente susceptibilidad a las infecciones oportunistas. La infección por VIH también se asocia a un complejo precursor relacionado con el SIDA (CRS), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso.

La quimioterapia disponible actualmente presenta como diana dos enzimas víricas cruciales: la proteasa del VIH y la transcriptasa inversa del VIH (J. S. G. Montaner *et al.*, Biomed. & Pharmacother. 1999 53:63-72; R. W. Shafer y D. A. Vuitton, Biomed. & Phar-macother.53:73-86, 1999; E. De Clercq, Curr. Med. Chem. 8:1543-1572, 2001). Se han
20 identificado dos clases generales de inhibidores, ITI: los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (ITIN) y los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa. En la actualidad, el correceptor CCR5 ha surgido como potencial diana para la quimioterapia anti-VIH (D. Chantry, Expert Opin. Emerg. Drugs 9(1):1-7, 2004; C.G. Barber, Curr. Opin. Invest. Drugs 5(8):851-861, 2004; D. Schols, Curr. Topics Med. Chem. 4(9):883-893, 2004; N. A. Meanwell y J. F. Kadow, Curr. Opin. Drug Discov. Dev. 6(4): 451-461, 2003). Han aparecido en el mercado fármacos
25 con nuevas dianas enzimáticas, incluyendo inhibidores de integrasa tipificados por Raltegravir (Merck), autorizado por la FDA, y Elvitegravir (Gilead Sciences y Japan Tobacco), que se encuentra en ensayos de fase II. El antagonista de CCR5 maraviroc (SELZENTRY™, Pfizer) también ha sido autorizado por la FDA para la terapia anti-VIH-1.

30 Los INNTI fueron descubiertos por primera vez en 1989. Los INNTI son inhibidores alostéricos que se unen reversiblemente a un sitio no de unión a sustrato en la transcriptasa inversa del VIH, alterando de esta manera la forma del sitio activo o bloqueando la actividad de la polimerasa (R.W. Buckheit, Jr., Expert Opin. Investig. Drugs 10(8):1423-1442, 2001; E. De Clercq, Antiviral Res. 38:153-179, 1998; E. De Clercq, Current medicinal Chem. 8(13):1543-1572, 2001; G. Moyle, Drugs 61(1):19-26, 2001). Inicialmente considerada una clase prometedora de
35 compuestos, los estudios *in vitro* e *in vivo* rápidamente han revelado que los INNTI presentan una barrera a la aparición de cepas del VIH resistentes a fármaco y a la toxicidad específica de clase. Aunque se han identificado en el laboratorio más de treinta clases estructurales de INNTI, sólo tres compuestos han sido autorizados para la terapia del VIH: efavirenz, nevirapina y delavirdina. Sigue existiendo una necesidad de fármacos más seguros que
40 presenten actividad contra las cepas de tipo salvaje y cepas resistentes habituales del VIH.

Las 5-aralquil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-onas son inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa dadas a
45 conocer por J.P. Dunn *et al.*, en la patente US nº 7.208,509, concedida el 24 de abril de 2007, y por J.P. Dunn *et al.* en la publicación de patente US nº 20060025462, presentada el 27 de junio de 2005. Los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa piridazinona han sido dados a conocer por J.P. Dunn *et al.* en la patente US nº 7.208.509, concedida el 13 de marzo de 2007 y en la patente US nº 20050215554, publicada el 28 de septiembre de 2005. Un procedimiento para la preparación de inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa piridazinona ha sido dado a conocer por D.J. Kertesz en la patente US nº 20050234236, publicada el 20 de octubre de 2005.

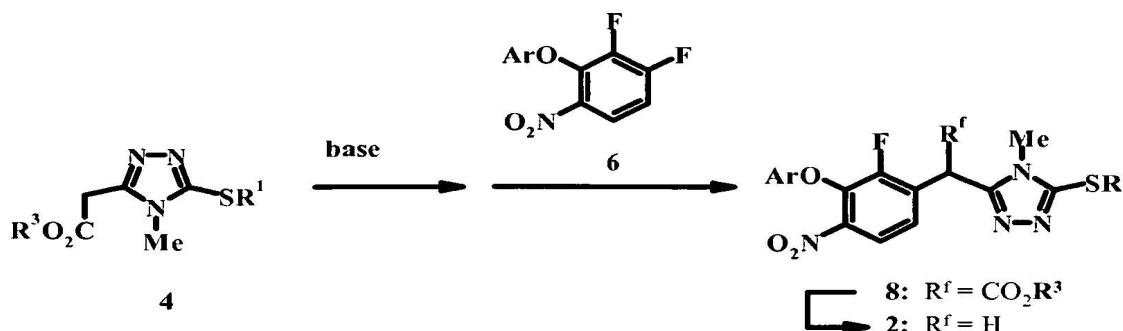


1

R = cloro, bromo, alquilo, cicloalquil-alcoxi,
Ar = fenilo sustituido con ciano, halógeno y/o haloalquilo

50 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la síntesis de derivados 3-[3-(1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-5-difluorometilbenzonitrilo, que son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 y que resultan útiles en el tratamiento de la enfermedad mediada por el VIH-1. La
55 presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un triazol de fórmula 2 que puede transformarse en las triazolonas deseadas mediante el procedimiento descrito en la presente memoria. El procedimiento comprende la condensación de 6 y la base conjugada de 4, en el que Ar es fenilo sustituido con 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano y haloalquilo C₁₋₆, y R¹ y R³ son alquilo C₁₋₁₀,

comprendiendo el procedimiento las etapas de:



5 (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte para formar la base conjugada de 4 y poner en contacto dicha base conjugada con 6, en el que Ar es fenilo sustituido con 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano y haloalquilo C₁₋₆, proporcionando 8,

10 (b) exponer 8 a condiciones que resultan en la hidrólisis del éster y la descarboxilación del ácido resultante, proporcionando 2.

La invención comprende además un procedimiento para sustituir la fracción nitro de 2 con una fracción cloro o bromo y para transformar además el triazol 14 en una triazolona 20, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

15 (c) poner en contacto 2 con un agente reductor capaz reducir selectivamente el grupo nitro, proporcionando 12, y

20 (d) poner en contacto 12 con un reactivo de diazotización y Cu(I)Br/LiBr o Cu(I)Cl/LiCl, proporcionando 14, en el que R² es bromo y cloro, respectivamente.

(e) exponer 14 a un agente oxidante capaz de oxidar selectivamente el sulfuro formando una sulfona 18, y

25 (f) poner en contacto 18 con ácido acético/anhidrido acético bajo condiciones que resultan en el corte del enlace de S-alquilo y la hidrólisis del tiol resultante, proporcionando 20.

La presente invención proporciona además nuevos compuestos de fórmula 4, en los que R¹ y R³ son independientemente alquilo C₁₋₁₀, los cuales resultan útiles para la preparación de triazolas de fórmula 2 y triazolonas de fórmula 20.

30 La figura 1 ilustra el procedimiento de preparación de derivados 3-ariloxi-2-fluoro-1-(4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)fenilo 2 y derivados 5-(4-halo-2-fluoro-3-ariloxi-bencil)-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona 20.

35 La figura 2 ilustra el procedimiento para la preparación de 3-difluorometil-5-(2,4-difluoro-6-nitrofenoxi)-benzonitrilo (38) y terc-butil-éster de ácido (4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)acético 4 (R¹ y R³=metilo).

El término "un" o "una" entidad tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una o más de dicha entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o por lo menos a un compuesto. De esta manera, las expresiones "uno", "uno o más" y "por lo menos uno" pueden utilizarse intercambiabilmente en la presente memoria.

40 La expresión "tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria" se refiere a la definición más amplia para cada grupo según se proporciona en la Descripción resumida de la invención o en la reivindicación más amplia. En todas las demás realizaciones proporcionadas posteriormente, los sustituyentes que pueden encontrarse presentes en cada realización y que no se han definido explícitamente, conservan la definición más amplia proporcionada en la Descripción resumida de la invención.

El término "opcional" u "opcionalmente" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "sustituido opcionalmente" se refiere a que la fracción sustituida opcionalmente puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

Tal como se utiliza en la presente memoria, en una expresión de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos y expresiones "comprende" y "que comprende" deben interpretarse como presentando un significado

abierto. Es decir, los términos deben interpretarse como sinónimos con las expresiones "que presenta por lo menos" o "que incluye por lo menos". Utilizado en el contexto de un procedimiento, la expresión "que comprende" se refiere a que el procedimiento incluye por lo menos las etapas indicadas, aunque puede incluir etapas adicionales. Utilizado en el contexto de un compuesto o composición, la expresión "que comprende" se refiere a que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes indicados, aunque también puede incluir características o componentes adicionales.

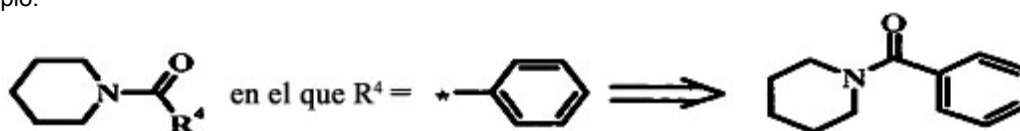
El término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria significando aproximadamente, en la región de, a *grosso modo* o en el entorno de. En el caso de que el término "aproximadamente" se utilice conjuntamente con un intervalo numérico, modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior a los valores numéricos indicados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para indicar un valor numérico modificado en una varianza del 20% superior e inferior respecto al valor indicado.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la indicación de un intervalo numérico para una variable pretende transmitir que la invención puede ponerse en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores comprendidos dentro de dicho intervalo. De esta manera, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los extremos del intervalo. De manera similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los extremos del intervalo. A título de ejemplo, una variable que se describe como presentando valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 ó 2 para variables que son inherentemente discretas, y puede ser de 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 ó cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades se conservan, o puede provocarse que se conserven, esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la utilización del compuestos para los fines indicados en la presente memoria (por ejemplo la administración terapéutica o profiláctica en un sujeto).

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos indicados en la presente memoria incluyen los extremos. Por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como conteniendo "1 a 4 heteroátomos" se refiere a que el anillo puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo citado en la presente memoria incluye dentro de su alcance la totalidad de los subintervalos comprendidos en dicho intervalo. De esta manera, por ejemplo, un arilo o un heteroarilo descrito como opcionalmente sustituido con "1 a 5 sustituyentes" pretende incluir como aspectos del mismo, cualquier arilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, 1 a 2 sustituyentes, 2 a 5 sustituyentes, 2 a 4 sustituyentes, 2 a 3 sustituyentes, 3 a 5 sustituyentes, 3 a 4 sustituyentes, 4 a 5 sustituyentes, 1 sustituyente, 2 sustituyentes, 3 sustituyentes, 4 sustituyentes y 5 sustituyentes.

Los símbolos "*" al final de un enlace o "-----" dibujado a través de un enlace se refieren, cada uno, al punto de unión de un grupo funcional u otra fracción química al resto de la molécula de la que forma parte. De esta manera, por ejemplo:



La expresión "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el solvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que se indican conjuntamente con el mismo, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, MeCN, THF, N,N-dimetilformamida, cloroformo, DCM, dicloroetano, éter dietílico, EtOAc, acetona, metiletilcetona, MeOH, EtOH, propanol, IPA, terc-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes. Los solventes inertes compatibles con bases fuertes no presentan protones ácidos sometidos a abstracción y entre ellos típicamente se incluyen hidrocarburos alifáticos y arilhidrocarburos, éteres tales como THF, DME, éter dietílico y dioxano o solventes apróticos polares tales como DMF, NMP y DMSO.

La expresión "base fuerte" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto básico de suficiente basicidad para abstraer un protón del carbono de metileno entre la fracción éster y el anillo triazol de fórmula 4. Entre las bases típicas que pueden utilizarse se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, dialquilamidas de litio tales como diisopropilamida de litio, diciohexilamida de litio, terc-butóxido potásico o sódico, hexametildisilazano de litio o sodio e hidruro sódico o potásico.

La hidrólisis selectiva de los terc-butil-ésteres puede llevarse a cabo bajo condiciones ácidas, tales como TFA o HCl en solventes etéreos.

La expresión "reactivo de diazotización" se refiere a un agente capaz de convertir una arilamina en una sal arildiazonio (por ejemplo $\text{Ph-N}\equiv\text{N}^+ \text{X}^-$). Entre los reactivos comunes para convertir una amina aromática en una sal diazonio se incluyen ácido nitroso (nitrito sódico en solución ácida) o nitrito de alquilo, tal como nitrito de terc-butilo.

5 La oxidación de un tiol en un sulfóxido o sulfona típicamente resulta fácil y se conocen numerosos reactivos que son capaces de llevar a cabo esta transformación. Las oxidaciones de azufre comúnmente se llevan a cabo con soluciones acuosas de peróxido de hidrógeno, hipoclorito de terc-butilo NaIO_4 , nitritos de acilo, perborato sódico, hidrogenopersulfato potásico y perácidos tales como ácido peracético y ácido meta-cloroperbenzoico. Típicamente puede aislarse la sulfona con aproximadamente un equivalente de oxidante. La exposición a dos o más equivalentes resulta en la oxidación en sulfona. Puede utilizarse cualquier oxidante en el presente procedimiento sin apartarse del espíritu de la invención.

15 La reducción del grupo nitro puede llevarse a cabo con una diversidad de agentes reductores bien conocidos. Por ejemplo, un metal activado, tal como hierro, zinc o estaño activado (producido, por ejemplo, mediante lavado de hierro en polvo con una solución diluida de ácido, tal como ácido hidrocórico diluido). La reducción también puede llevarse a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un solvente inerte en presencia de un metal efectivo para catalizar reacciones de hidrogenación, tal como platino o paladio. Entre otros reactivos que se han utilizado para reducir los compuestos nitro en aminas se incluyen $\text{AlH}_3\text{-AlCl}_3$, hidrazina y un catalizador, TiCl_3 , $\text{Al-NiCl}_2\text{-THF}$, ácido fórmico y Pd/C , y sulfuros tales como NaHS , $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ o polisulfuros (es decir, la reacción de Zinn). Se han reducido grupos nitro aromáticos con NaBH_4 o BH_3 en presencia de catalizadores tales como NiCl_2 y CoCl_2 . De esta manera, por ejemplo, puede llevarse a cabo la reducción mediante calentamiento del grupo nitro en presencia de un metal suficientemente activado, tal como Fe, y un solvente o diluyente tal como H_2O y alcohol, por ejemplo MeOH o EtOH, a una temperatura comprendida en el intervalo de entre 50°C y 150°C , convenientemente a aproximadamente 70°C (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, NY, 1992, página 1.216). Todas las condiciones reductoras capaces de reducción selectiva del grupo nitro en intermediarios indicadas en la presente memoria se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención.

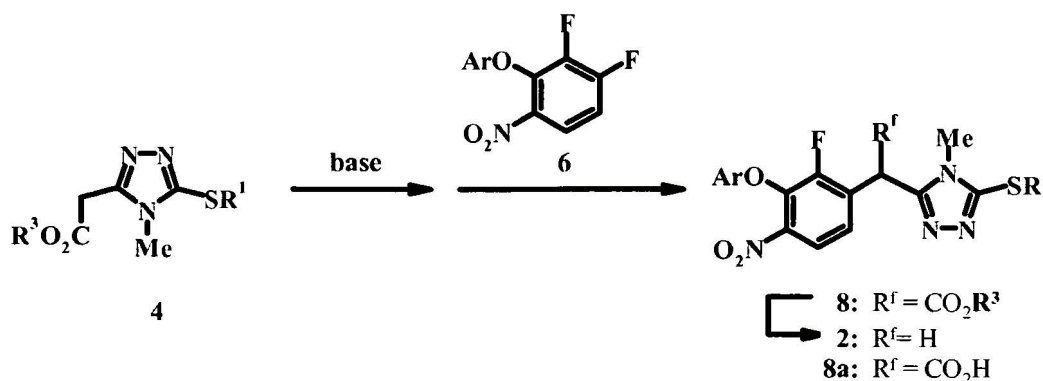
30 El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un residuo hidrocarburo monovalente saturado de cadena no ramificada o ramificada que contiene 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C_{1-10} " tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un alquilo compuesto de 1 a 10 carbonos. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos de alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

35 El término "halógeno" o "halo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "haloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo cadena no ramificada o ramificada tal como se ha definido anteriormente en el que se sustituyen 1, 2, 3 ó más átomos de hidrógeno con un halógeno. Son ejemplos, 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo ó 2,2,2-trifluoroetilo.

45 En una realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, y (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, en el que Ar es fenilo sustituyendo con 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6} , y R^1 y R^3 son alquilo C_{1-10} .

50



En una segunda realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, y (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, en el que Ar es 3-cloro-5-cianofenilo, 3,5-dicianofenilo ó 3-ciano-5-difluorometilfenilo, R¹ es metilo y R³ es terc-Bu.

En una tercera realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, y (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, en el que Ar es 3-cloro-5-cianofenilo, 3,5-dicianofenilo ó 3-ciano-5-difluorometilfenilo, R¹ es metilo y R³ es terc-Bu, dicha base fuerte es terc-butóxido potásico, dicho solvente inerte es THF y dichas condiciones comprenden ácido metanosulfónico en acetonitrilo a la temperatura de reflujo.

En una cuarta realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, y (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, en el que Ar es 3-ciano-5-difluorometilfenilo, R¹ es metilo y R³ es terc-Bu, dicha base fuerte es terc-butóxido potásico, dicho solvente inerte es THF y dichas condiciones comprenden ácido metanosulfónico en acetonitrilo a la temperatura de reflujo.

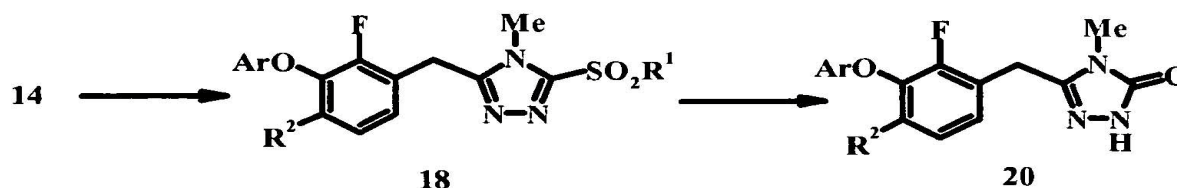
En una quinta realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, (c) poner en contacto 2 con un agente reductor capaz de reducción selectiva del grupo nitro, proporcionando 12, y (d) poner en contacto 12 con un reactivo de diazotización y Cu(I)Br/LiBr o Cu(I)Cl/LiCl, proporcionando 14, en el que R² es bromo y cloro, respectivamente, Ar es fenilo sustituido con 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano y haloalquilo C₁₋₆, y R¹ y R³ son alquilo C₁₋₁₀. El experto en la materia apreciará que pueden utilizarse otras sales de cloro y bromo en lugar de las sales de litio indicadas en la presente memoria sin apartarse del espíritu de la invención.

En una sexta realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, (c) poner en contacto 2 con un agente reductor capaz de reducción selectiva del grupo nitro, proporcionando 12, y (d) poner en contacto 12 con un reactivo de diazotización y Cu(I)Br/LiBr o Cu(I)Cl/LiCl, proporcionando 14, en el que R² es bromo, Ar es 3-ciano-5-difluorometilfenilo, R¹ es metilo, R³ es terc-butilo, dicha base fuerte es terc-butóxido potásico, dicho solvente inerte es THF, dichas condiciones de hidrólisis comprenden ácido metanosulfónico en acetonitrilo a la temperatura de reflujo, dicho agente reductor es hidrógeno, Pd/C y VO(acac)₂ y dicho reactivo de diazotización es nitrito de terc-butilo.

En una séptima realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, (c) poner en contacto 2 con un agente reductor capaz de reducción selectiva del grupo nitro, proporcionando 12, y (d) poner en contacto 12 con un reactivo de diazotización y Cu(I)Br/LiBr, proporcionando 14, en el que R² es bromo, Ar es 3-ciano-5-difluorometilfenilo, R¹ es metilo, R³ es terc-butilo, dicha base fuerte es terc-butóxido potásico, dicho solvente inerte es THF, dichas condiciones de hidrólisis comprenden ácido metanosulfónico en acetonitrilo a la temperatura de reflujo, dicho agente reductor es hidrógeno, Pd/C y VO(acac)₂, dicho reactivo de diazotización es nitrito de terc-butilo, y (e) convertir 14 en la sal tosilato y recristalizar dicha sal.

En una octava realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, (c) poner en contacto 2 con un agente reductor capaz de reducción selectiva del grupo nitro, proporcionando 12, y (d) poner en contacto 12 con un reactivo de diazotización y Cu(I)Br/LiBr, proporcionando 14, (e) exponer 14 a un agente oxidante capaz de oxidación del sulfuro en una sulfona

18, y (f) poner en contacto 18 con ácido acético/anhídrido acético bajo condiciones que resultan en el corte del enlace S-heteroarilo y la hidrólisis del acetato resultante, proporcionando 20, en el que R² es bromo, Ar es 3-ciano-5-difluorometilfenilo y R¹ es metilo y R³ es terc-butilo.



En una novena realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 2, comprendiendo el procedimiento las etapas de (a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte, siendo capaz dicha base fuerte de formar la base conjugada de 4, y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8, (b) exponer 8 a condiciones de reacción capaces de hidrolizar el éster y de descarboxilar el ácido carboxílico 8a resultante, (c) poner en contacto 2 con un agente reductor capaz de reducción selectiva del grupo nitro, proporcionando 12, y (d) poner en contacto 12 con un reactivo de diazotización y Cu(I)Br/LiBr, proporcionando 14, (e) exponer 14 a un agente oxidante capaz de oxidación del sulfuro en una sulfona 18, y (f) poner en contacto 18 con ácido acético/anhídrido acético bajo condiciones que resultan en el corte del enlace S-heteroarilo y la hidrólisis del acetato resultante, proporcionando 20, en el que R² es bromo, en el que Ar es 3-ciano-5-difluorometilfenilo, R¹ es metilo, R³ es terc-butilo, dicha base fuerte es terc-butóxido potásico, dicho solvente inerte es THF, dichas condiciones de hidrólisis comprenden ácido metanosulfónico en acetonitrilo a la temperatura de reflujo, dicho agente reductor es hidrógeno, Pd/C y VO(acac)₂, dicho reactivo de diazotización es nitrito de terc-butilo y dicho agente oxidante es MCBPA.

En una décima realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula 4, en la que: R¹ y R³ son independientemente alquilo C₁₋₁₀.

En una undécima realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula 4, en la que R¹ es metilo y R³ es terc-butilo.

En una duodécima realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 4, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de (a) poner en contacto un semiéster de ácido malónico con CDI en un solvente inerte para formar un éster de ácido 3-imidazol-1-il-3-oxo (21), (b) poner en contacto el acilimidazol resultante de la etapa (a) con la tiosemicarbazida 22, y (c) tratar el 5-tioxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato 24 resultante con un agente alquilante, proporcionando 4, en el que R¹ y R² son C₁₋₁₀.

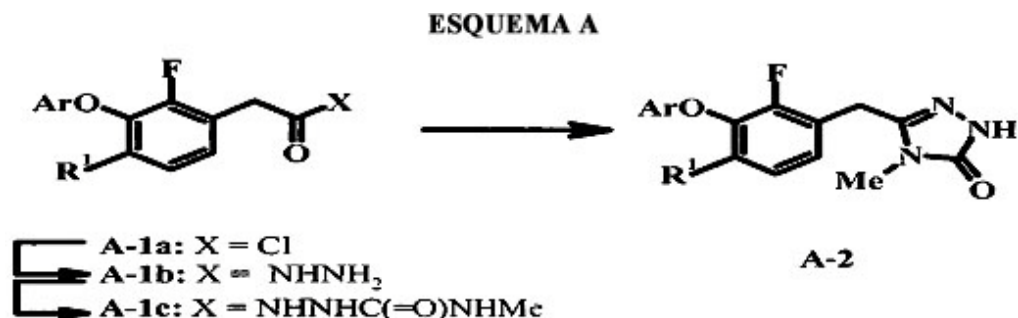
En una decimotercera realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula 4, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de (a) poner en contacto un semiéster de ácido malónico con CDI en un solvente inerte para formar un éster de ácido 3-imidazol-1-il-3-oxopropiónico (21), (b) poner en contacto el acilimidazol resultante de la etapa (a) con la tiosemicarbazida 22, y (c) tratar el 5-tioxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato 24 resultante con un agente alquilante, proporcionando 4, en el que R¹ es Me y R³ es terc-Bu, dicho semiéster de ácido malónico es hidrogeno-malonato de terc-butilo y dicho agente alquilante es yoduro de metilo.

Entre las abreviaturas utilizadas comúnmente se incluyen: acetilo (Ac), atmósferas (Atm), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*terc*-butilo o anhídrido de boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), Número de Registro de Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil diimidazol (CDI), trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST), 1,5-diazabicyclo[4.3.0] non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), dietilazodicarboxilato (DEAD), trifluoruro de *bis*-(2-metoxietil)amino-azufre (DEOXOFUOR), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éter dietílico (Et₂O), ácido acético (HOAc), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO₂-(mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (em), éter metil-*t*-butílico (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), N-metil-morfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (ta o TA), *terc*-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 1-oxilo de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), triflato o CF₃SO₂-(Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-2,2,6,6-tetrametilheptán-2,6-diona (TMHD), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts). La nomenclatura convencional, incluyendo los prefijos *normal* (*n*), *iso*

(*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo* presentan sus significados habituales utilizados con una fracción alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

PROCEDIMIENTO

5 Se prepararon 5-aralquilo-triazolonas A-2 mediante condensación de una hidrazida de acilo A-1b con isocianato de metilo, rindiendo una N-acil-N-carbamoihidrazida A-1c, que se ciclizó en A-1c, el cual se ciclizó en A-2 mediante tratamiento con hidróxido potásico metanólico.



10 Aunque esta secuencia ha proporcionado acceso a las triazolonas INNTI, en la práctica se ha demostrado que la reacción puede ser caprichosa y que no resulta adecuada para la síntesis a una escala más grande. Ahora se ha identificado una nueva ruta que ha demostrado ser general, conveniente y que permite la síntesis a gran escala.

15 El procedimiento proporcionado en la presente memoria comprende el desplazamiento de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de un fluoruro aromático, con el enolato derivado de un (4-alquilo-5-alquilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acetato de alquilo. El éster de aralquilo resultante se hidroliza y se descarboxila, y el alquiltio-triazol se convierte en la triazolona deseada bajo condiciones de reacción suaves.

20 En la publicación de patente US nº 2005/0234236, publicada el 20 de octubre de 2005, D.J. Kertesz *et al.* dan a conocer la arilación de los (5-alquilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridazín-3-il)-acetatos de alquilo y malonatos de dialquilo con 2-ariloxi-3,4-difluoro-nitrobenzenos, proporcionando derivados 6-bencil-4-metil-2H-piridazín-3-ona y derivados de ácido 3-ariloxi-fenil-acético. Los 2-ariloxi-3,4-difluoro-nitrobenzenos requeridos se han preparado mediante tratamiento de 2,3,4-trifluoro-nitrobenzeno con un fenol apropiadamente sustituido, resultando en el desplazamiento de los sustituyentes 2-fluoro con buena regioselectividad. Una secuencia análoga que conduce a ácidos 3-ariloxi-fenilacético ha sido descrita por J.P. Dunn *et al.* en la patente US nº 7.166.730, publicada el 23 de enero de 2007.

30 En la figura 2 se ilustran dos rutas para la preparación de 3-difluorometil-5-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)-benzonitrilo. Ambas rutas se inician con 3,5-dibromo-fluorobenceno (25) utilizando reacciones similares, aunque la secuencia de las reacciones es diferente. La ruta A se inicia con la monometalación selectiva de 25 y la formilación del reactivo de Grignard arilo resultante. La fluoración del aldehído resulta en la introducción del sustituyente difluorometilo necesario 30.

35 Se convierten aldehídos y cetona en compuestos difluoro con reactivos fluorantes tales como SF_4 /ácido de Lewis, DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro), trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro en solvente no polar y no básico.

40 Los fluoruros de arilo generalmente son significativamente más lábiles que otros sustituyentes halógenos. Aunque los nucleófilos duros como el agua y el hidróxido no consiguen desplazar el fluoruro, los nucleófilos blandos como los fenoles, imidazoles, aminas, tioles y algunas amidas, desplazan fácilmente el flúor a temperatura ambiente (D. Boger *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10: 1471-75, 2000; F. Terrier, Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group, VCH Publishers, New York, NY, 1991). El desplazamiento del flúor con sal potásica de alcohol p-metoxi-bencílico proporciona un fenol protegido.

45 El desplazamiento mediado por el paladio del sustituyente bromo con ferrocianuro potásico y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en presencia de DPPF proporcionó el benzonitrilo 34 requerido, que puede desprotegerse mediante la exposición a ácido, resultando en la expulsión de un ion p-metoxi-bencilcarbonio, que resulta atrapado por anisol, proporcionando 36.

50 La reacción del metóxido sódico con 2,3,4-trifluoronitrobenzeno en metanol se ha informado que proporciona una mezcla inseparable de los derivados 2-monometoxi y 4-monometoxi y 2,4-dimetoxi correspondientes (P.M. O'Neill *et al.*, J. Med. Chem. 37:1362-70, 1994). También se ha informado del desplazamiento del orto-fluoro del 2,4-difluoronitrobenzeno por nucleófilos amina (W. C. Lumma Jr. *et al.*, J. Med. Chem. 24:93-101, 1981).

La reacción del 2,3,4-trifluoronitrobenzoceno (nº de catálogo de Aldrich 33.836-2) con 3-difluorometil-5-hidroxibenzonitrilo resultó en el desplazamiento regioespecífico de la fracción 2-fluoro, proporcionando 38. El experto en la materia apreciará inmediatamente que, aunque el procedimiento se ejemplifica con 36, se encuentra fácilmente disponible un gran número de fenoles sustituidos o de compuestos heteroaromáticos hidroxilo-sustituidos que podrían utilizarse para proporcionar muchos otros compuestos anti-VIH.

La reacción de desplazamiento puede llevarse a cabo en una diversidad de solventes orgánicos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, éteres (por ejemplo éter dietílico, THF, DME y dioxano) y alcoholes (por ejemplo isopropanol y sec-butanol). Los solventes capaces de reaccionar con el fluoronitrobenzoceno están claramente prohibidos, ya que son solventes que pueden resultar en la pérdida de control regioquímico. De esta manera, los alcoholes secundarios y terciarios son solventes aceptables, pero los alcoholes primarios pueden desplazar el flúor. El experto químico será capaz de identificar los solventes aceptables con el mínimo de experimentación. El fenol se trata con base, proporcionando la sal fenolato. Puede utilizarse cualquier sal de metal alcalino en el presente procedimiento, aunque la reacción se lleva a cabo convenientemente con las sales de litio, sodio o potasio. Los fenolatos sódicos se encuentran fácilmente disponibles mediante tratamiento del fenol con terc-butóxido sódico o terc-amilato sódico en terc-butanol o alcohol terc-amílico, respectivamente. El alcoholato sódico puede prepararse mediante tratamiento del alcohol con metal sodio o hidruro sódico. Los fenolatos potásicos pueden prepararse de manera análoga. Alternativamente, el fenol puede combinarse con el alcoholato sódico en THF, proporcionando la sal. La reacción puede llevarse a cabo entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 40°C sin degradación significativa de la regioselectividad. Típicamente, los reactivos se combinan a baja temperatura y se deja que se calienten hasta la TA tras una mezcla inicial. Bajo estas condiciones, el desplazamiento nucleofílico aromático se produce con elevada regioselectividad en la posición 2 del sustrato.

La ruta alternativa (figura 2, ruta B) se produce introduciendo inicialmente la fracción PMB, que secuencialmente se formula y se trata con ferrocianuro potásico y Pd(OAc)₂ en presencia de DPPF, proporcionando 44. La desbencilación catalizada por ácido y la condensación con 2,3,4-trifluoro-nitrobenzoceno proporciona 48. Finalmente, la fluoración de la fracción formilo con Deoxofluor proporciona 36.

Se preparó (4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)acetato de terc-butilo (4, R¹=metilo, R³=terc-butilo) poniendo en contacto hidrogenomalonato de terc-butilo con carbonil-diimidazol para formar el acilimidazol, que se acila con 4-metil-3-tiosemicarbazida, que posteriormente experimenta la ciclización intramolecular, proporcionando 24 (figura 2). La S-alkilación se produce rápidamente al exponer 24 a un agente alquilante. Aunque se utiliza yoduro de metilo en el ejemplo, el experto en la materia reconocerá que otros grupos tioalquilo funcionarán de una manera similar y no debe suponerse que la ejemplificación del esquema de reacción con un grupo tiometilo es limitativa. De manera similar, se ejemplifica la reacción con un éster terc-butílico, que se elimina convenientemente mediante tratamiento con ácido bajo condiciones suaves. Pueden utilizarse sin dificultad otros ésteres, los cuales pueden hidrolizarse eficientemente bajo condiciones básicas.

El contacto de (4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)acetato de terc-butilo con terc-butóxido potásico y 36 resultó en el desplazamiento del sustituyente 4-fluoro, proporcionando 8, que se hidrolizó con ácido metanosulfónico. (Figura 1) Al llevar a cabo la reacción a temperaturas elevadas, el ácido experimenta una descarboxilación concomitante, proporcionando 2. La hidrogenación catalítica del grupo nitro se llevó a cabo en presencia de Pd sobre carbono y acetilacetato de vanadio, proporcionando limpiamente la amina correspondiente, la cual pudo convertirse en el sustituyente bromo o cloro correspondiente mediante diazotización de la amina con nitrito de terc-butilo en presencia de bromuro cuproso y LiBr (o CuCl/LiCl, proporcionando el cloruro correspondiente), produciendo 14 (R¹=Me, R²=Br y Ar=3-ciano-5-difluorometil-fenilo)

Finalmente, se completó la elaboración del anillo triazolona mediante oxidación del tiometilo en sulfóxido. Las reacciones de S-oxidación pueden llevarse a cabo utilizando una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno o con otros agentes oxidantes, tales como NaIO₄, cloruro de terc-butiloxi, nitritos de acilo, perborato sódico y perácidos. Los sulfuros pueden oxidarse en sulfóxidos, los cuales pueden oxidarse adicionalmente en sulfonas mediante la adición de otro equivalente de peróxido de hidrógeno, KMnO₄, perborato sódico, hidrogeno-persulfato potásico, perácidos o reactivos similares. En el caso de que se encuentre presente una cantidad suficiente de agente oxidante, los sulfuros pueden convertirse directamente en sulfonas sin aislamiento de los sulfóxidos. La exposición de la sulfona a anhídrido acético y ácido acético resultó en la sustitución de la metilsulfona por un acetato y la hidrólisis del intermediario acetato proporcionó 20.

Ejemplo 1

3-Difluorometil-5-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)benzonitrilo (figura 2, ruta A).

Etapa 1 - A una solución de cloruro de iso-propilmagnesio en THF (500 ml de una solución 2 M en THF, 1,0 mol) y THF (200 ml) se añadió una solución de 3,5-dibromofluorobenceno (25, 200 g, 0,79 moles) en THF (100 ml), manteniendo simultáneamente la temperatura a aproximadamente 0°C. Tras enjuagar con THF (3x20 ml), la mezcla

se envejeció durante 2 horas a aproximadamente 0°C y después se calentó hasta aproximadamente 20°C y se envejeció durante 0,5 horas. La reacción se muestreó mediante HPLC y después se enfrió hasta aproximadamente 0°C. Se añadió DMF durante 0,5 horas, manteniendo simultáneamente la temperatura a aproximadamente 0°C. La mezcla se envejeció durante 1,5 horas a aproximadamente 0°C y después se calentó lentamente hasta aproximadamente 20°C durante la noche. Tras muestrear mediante HPLC, la mezcla se diluyó con heptano (200 ml) y después con una mezcla de HCl conc. (120 ml) diluido a 360 ml con agua. Se añadió HCl conc. (50 ml) para ajustar el pH a <7. Se separó la fase orgánica,

se lavó con agua (400 ml) y se evaporó a sequedad, proporcionando 160,8 g (100,5%) de 28 en forma de un aceite amarillo, que solidificó al dejar reposar.

Etapa 2 - A una solución de 28 (144,1 g, 0,71 moles) en THF enfriada hasta aproximadamente 0°C se añadió DEOXO-FLUOR® (trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro, 218 ml, 261,6 g, 1,18 moles) en una porción. La mezcla se calentó hasta la TA, se envejeció durante 3 horas y se realizó un seguimiento de la reacción mediante HPLC. El exceso de reactivo se inactivó mediante transferencia de la reacción a NaHCO₃ saturado (1.200 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con HCl 1,5 N (1.000 ml), una mezcla de agua (250 ml) y NaHCO₃ saturado (250 ml) y finalmente con agua (500 ml). La fase orgánica se concentró, proporcionando un aceite que se destiló fraccionadamente bajo vacío, proporcionando 98,1 g (61,3%) de 30.

Etapas 3-5 - Se añadió lentamente alcohol p-metoxibencílico (36,8 g, 266,7 mmoles) a una mezcla de t-butóxido de potasio (28,7 g, 255,5 moles) y THF (250 ml). Tras agitar durante aproximadamente 15 minutos, se añadió 30 (50,0 g, 222,2 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 65°C. Tras agitar a 65°C durante 2 horas, la reacción se analizó mediante HPLC. Tras enfriar hasta la TA, se añadió una mezcla de solución saturada de NaHCO₃ (150 ml) y agua (150 ml). Se añadió tolueno (300 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con una mezcla de solución saturada de NaHCO₃ (75 ml) y agua (75 ml). La filtración final y la concentración al vacío proporcionaron 83,9 g de 32 crudo en forma de un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

A una solución de 32 crudo en NMP (180 ml) se añadió ferrocianuro potásico (31,1 g, 84,44 mmoles) y Na₂CO₃ (23,55 g, 222,2 mmoles). La suspensión resultante se desgasificó intensamente mediante evacuación y purgado repetidos con nitrógeno. La suspensión se calentó hasta aproximadamente 100°C y se añadió una solución de Pd(OAc)₂ (150 mg, 0,67 mmoles) y DPPF (505 mg, 0,91 mmoles) en NMP desgasificado (20 ml). La mezcla se calentó hasta aproximadamente 130°C durante aproximadamente 3 horas. El análisis de HPLC indicó que quedaba aproximadamente 5% de materia inicial. Se añadió Pd(OAc)₂ adicional (50 mg, 0,22 mmoles) y se continuó el calentamiento a 130°C durante 1,5 horas, hasta que el análisis de HPLC indicó que la conversión era completa.

Tras enfriar, se añadió tolueno (400 ml) y solución saturada de sulfito sódico (10 ml) y la mezcla se calentó a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 1 hora. Se añadió Solka-Floc (10 g) y la mezcla se filtró a través de un lecho de Solka-Floc y la torta se lavó con tolueno (aproximadamente 100 ml en total). El filtrado se lavó sucesivamente con solución diluida de sulfito sódico (1x400 ml) y agua (2x200 ml). Las fases acuosas agrupadas se extrajeron con tolueno (1x100 ml) y el tolueno se reextrajo con agua (2x50 ml). Las fases orgánicas agrupadas recibieron una filtración de acabado y se concentraron al vacío, obteniendo 70,4 g de 34 en forma de un aceite de color oscuro (70,4 g), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

A la solución de crudo 36 en tolueno (190 ml) y anisol (65 ml) se añadió TFA (25,3 g, 222,2 mmoles). La reacción se calentó hasta aproximadamente 65°C y se agitó durante aproximadamente 2 horas hasta completar la reacción según la HPLC. La mezcla se destiló al vacío para eliminar la mayor parte del TFA. Tras enfriar, la mezcla se extrajo dos veces con solución aproximadamente al 10% de Na₂CO₃ (300 ml, seguido de 150 ml). Las fases acuosas agrupadas se acidificaron hasta un pH de 5,5 con HCl conc. y se extrajeron con EtOAc (2x200 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua (1x150 ml), recibieron una filtración de acabado y el solvente se substituyó por tolueno mediante destilación al vacío. La solución se concentró hasta aproximadamente 200 ml, después se añadió lentamente heptano (200 ml) y la mezcla se calentó hasta 80°C. La mezcla se enfrió hasta la TA, se envejeció durante la noche, se filtró y se lavó con heptano al 50% en tolueno (aproximadamente 30 ml). El producto aislado se secó al vacío a aproximadamente 60°C, proporcionando 29,0 g (rendimiento de 77,2% en 3 etapas) de 36.

Etapa 6 - A una solución de 36 (0,80 g, 4,73 moles) en THF (4,0 ml) se añadió lentamente mediante una bomba de jeringa (durante aproximadamente 4,5 horas) una mezcla de 37 (0,57 ml, 0,88 g, 4,97 mmoles) y K₂CO₃ (1,96 g, 14,2 mmoles) en THF (2,4 ml) a 0°C. La reacción se envejeció a 0°C hasta completarse. Se añadió ácido acético (0,82 ml, 0,85 g, 14,2 mmoles), manteniendo simultáneamente la temperatura a 5°C, seguido de agua (4,0 ml), y la mezcla se calentó hasta la TA. Tras la separación de fases, la capa orgánica se lavó con NaCl saturado (5 ml), se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía de SiO₂, eluyendo con EtOAc/hexano al 20%, proporcionando 1,24 g (80%) de 38 en forma de un aceite que cristalizó tras dejar reposar. Se obtuvo una muestra analítica mediante recristalización a partir de IPA/hexano.

Ejemplo 2

3-Difluorometil-5-(2,3-difluoro-6-nitrofenoxi)benzonitrilo (figura 2, ruta B).

5 Etapa 7 - Se añadió lentamente alcohol p-metoxibencílico (12,4 kg, 89,8 moles) a una mezcla de terc-butóxido potásico (10,0 kg, 89,4 moles) en THF (78 l), permitiendo que la exoterma de la reacción elevase la temperatura hasta aproximadamente 35°C. Tras agitar a una temperatura de entre 35°C y 40°C durante 0,5 horas, se añadió lentamente 25 (21,4 kg, 84,3 moles), dejando que la exoterma de la reacción alcanzase aproximadamente 60°C. Tras agitar a 60°C durante 2 horas, se realizó un seguimiento de la reacción mediante HPLC. Tras enfriar hasta la TA, se añadió HOAc (aproximadamente 600 g) y después agua (30 l) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 l) y las fases orgánicas agrupadas se lavaron con una mezcla de solución hipersalina saturada (10 kg) y agua (10 l). La fase orgánica se concentró al vacío (aproximadamente 27 pulgadas de Hg, temperatura de la camisa de aproximadamente 65°C), proporcionando un aceite. Se añadió MeOH (aproximadamente 43 kg), formando una mezcla bifásica que se envejeció a una temperatura de entre 45°C y 50°C. El producto precipitó, y la suspensión se agitó hasta conseguir una consistencia uniforme. Tras enfriar hasta la TA, y envejecer durante la noche, se separó el producto mediante filtración, se lavó con MeOH (9,8 kg) y se secó al vacío a 50°C, proporcionando 26,06 kg de 40. El material restante en el reactor y el filtro se disolvió en THF (aproximadamente 10 l) y la solución se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio, proporcionando 3,44 kg adicionales (94% en total).

20 Etapa 8 - A una solución de 40 (387 g, 1,04 moles) en THF (1,2 l) a TA se añadió cloruro de isopropil-magnesio (0,7 l de una solución 2 M en THF, 1,4 moles) durante aproximadamente 15 minutos, manteniendo simultáneamente la temperatura entre 20°C y 25°C (condiciones suaves, HPLC). La mezcla se enfrió en un baño de sales/hielo (<-5°C) y se añadió DMF (250 ml, 3,2 moles) durante varios minutos (la adición es exotérmica y debe controlarse para mantener la temperatura <30°C). Tras envejecer durante 30 minutos, la mezcla se desactivó mediante adición a una mezcla de éter terc-butil-metilico (1 l) y H₂SO₄ 1 M (2 l). Se separó la fase orgánica y se lavó con NaHCO₃ saturado (1 l), agua (1 l), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El producto se disolvió en EtOAc (0,4 l) y heptano (0,8 l) y se añadió SiO₂ (340 g, malla de 230 a 400) y se agitó durante 2 horas. Se separó el SiO₂ mediante filtración, se lavó con EtOAc al 33% en heptano (0,6 l) y se evaporó a sequedad, proporcionando 345 g (rendimiento de 107%) de 42.

35 Etapa 9 - A una solución de 42 (333 g, 1,037 moles) en NMP (1,7 l) se añadió ferrocianuro potásico en polvo anhidro (115 g, 0,312 moles, se secó a 100°C al vacío, Na₂CO₃ anhidro (110 g, 1,037 moles), Pd(OAc)₂ (0,23 g, 0,001 moles) y DPPF (1,15 g, 0,002 moles)). El matraz se purgó con por lo menos 3 ciclos de vacío/nitrógeno, después se calentó a 130°C hasta que la HPLC indicó que la reacción se había completado (3 a 6 horas). La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de CELITE[®], se añadió TBME (4 l) y después la mezcla se lavó con agua (3x1 l). La fase orgánica se decoloró con carbón activado (25 g). Tras intercambiar solventes en EtOAc (0,4 l) y hexanos (0,4 l), la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0°C. Se filtró el producto, se lavó con EtOAc/hexanos al 20% (2x0,2 l) y se secó al vacío a 60°C durante la noche, proporcionando 223 g (81%) de 44.

40 Etapa 10 - Una mezcla de 44 (201 g, 752 mmoles), tolueno (603 ml) y anisol (201 ml) se calentó hasta aproximadamente 50°C. Se añadió TFA (90,0 g, 790 mmoles) en una porción y la mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 65°C y se envejeció durante aproximadamente 1 hora. El producto puede cristalizarse durante la reacción, lo que se asocia con la exoterma de aproximadamente 10°C. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante HPLC y se enfrió hasta la TA hasta completarse. Se filtró el producto, se lavó secuencialmente con tolueno (2x50 ml) y heptano (1x100 ml) y se secó al vacío a 70°C, proporcionando 106,1 g (95,9%) de 46.

45 Etapa 11 - Una solución de 46 (95,0 g, 646 mmoles) y THF (665 ml) se enfrió a -10°C y se añadió durante 15 minutos una solución de terc-butóxido potásico en THF (646 ml de una solución 1 M, 646 mmoles). La suspensión resultante se mantuvo a 0°C durante 45 minutos, se enfrió a -10°C y después se añadió rápidamente 37 (182,9 g, 1,03 mmoles). La suspensión se calentó a 10°C durante 3 horas, punto en el que la mezcla se volvió homogénea. Se redujo el volumen a un tercio al vacío y después se vertió en agua fría (2,4 l) bajo agitación vigorosa. Tras agitar durante 30 minutos, se separó el sólido mediante filtración, se lavó con agua (aproximadamente 150 ml) y se secó parcialmente bajo vacío a 45°C. A continuación, el sólido se trituró a 0°C con suficiente Et₂O para formar una suspensión agitable (aproximadamente 150 ml). La suspensión se filtró, se lavó con Et₂O frío (aproximadamente 150 ml en total) y después se secó al vacío a 45°C, proporcionando 141,4 g (72,0%) de 48.

50 Etapa 12 - A una solución de 48 (140,0 g, 460 mmoles) en DCM (1,4 l) se añadió DEOXO-FLUOR[®] (203,6 g, 920 mmoles), manteniendo simultáneamente la temperatura entre 20°C y 30°C. Tras envejecer la mezcla durante la noche, se desactivó mediante la adición gota a gota de agua (380 ml), bajo enfriamiento en un baño a -15°C. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (380 ml), seguido de NaHCO₃ saturado (2x380 ml). Se evaporó el DCM bajo presión reducida y el residuo se introdujo en IPA (700 ml), seguido de la adición de solución al 25% de bisulfito sódico (115 ml). Esta mezcla turbia se envejeció durante 30 minutos a 45°C y después aproximadamente 70% del IPA se sustituyó por agua mediante destilación bajo presión reducida. Tras agitar durante

la noche, una mezcla de cristales y trozos endurecidos se aisló mediante filtración, se machacó con mortero y almirez, y después se lavó en un filtro con agua (aproximadamente 250 ml). Tras el secado parcial al vacío a 50°C, el sólido se trituró en una cantidad mínima de

- 5 Et₂O frío (aproximadamente 80 ml, 0°C), se filtró y se lavó con Et₂O frío (aproximadamente 50 ml). El producto se secó al vacío a 50°C, proporcionando 116,5 g (77,4%) de 38.

Ejemplo 3

- 10 t-Butil-éster de ácido (4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)acético - etapas 1 y 2 - a una solución de hidrogeno-
malonato de terc-butilo (93,7 g, 585 mmoles) en MeCN (1,6 l) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (93,9 g, 579 mmoles)
durante 20 minutos a TA. Tras 1 hora, se añadió 4-metiliosemicarbazida (92,3 g, 878 mmoles) durante
aproximadamente 20 minutos. Tras agitar durante 1 hora, la suspensión se calentó bajo reflujo durante 30 horas y
después se enfrió hasta la TA. La concentración al vacío, sustituyendo simultáneamente por agua proporcionó una
15 suspensión. Tras envejecer a 0°C, se separó el producto mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a
50°C, proporcionando 98,86 g (73,7%) de 24, que se recristalizó a partir de EtOAc.

- Etapas 3 - Se trató una suspensión de 24 (125,0 g, 550 mmoles) en MeCN (600 ml) con yoduro de metilo (93,7 g, 660
mmoles). Tras agitar durante la noche, la solución se evaporó, proporcionando un aceite marrón oscuro. El residuo
20 se disolvió en DCM (250 ml) y se lavó secuencialmente con solución saturada de NaHCO₃ (75 ml), solución al 25%
de bisulfito sódico (75 ml), agua (75 ml) y solución saturada de NaCl (75 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se
filtró y se evaporó, proporcionando 128,8 g (96,3%) de 4 (R¹=Me y R³=terc-Bu) en forma de un aceite que solidificó
al dejar reposar a TA.

- 25 Ejemplo 4

- Etapas 1-3 - A una solución de 6 (Ar=3-ciano-5-difluorometil-fenilo, 18,5 g, 56,7 mmoles) y 4 (16,55 g, 68,0 mmoles)
en THF (93 ml) se añadió lentamente t-butoxido potásico (113,5 ml de una solución 1 M en THF, 113,4 mmoles),
30 manteniendo simultáneamente la temperatura entre -20°C y -10°C. La mezcla se calentó a 0°C y se añadió HOAc
(6,5 ml, 113,4 mmoles), seguido de agua (110 ml). Tras calentar hasta la TA, se separó la fase orgánica. La mayor
parte del THF se evaporó al vacío, se añadió MeCN (65 ml) y la solución (aproximadamente 70 ml) se filtró a través
de una almohadilla de CELITE[®]. Se añadió ácido metanosulfónico (11 ml, 170 mmoles) y la solución se calentó bajo
reflujo hasta completarse la reacción (aproximadamente 4 h). Tras enfriar, la mezcla se diluyó secuencialmente con
35 EtOAc (60 ml), agua (60 ml) y suficiente K₂CO₃ saturado para ajustar el pH a aproximadamente 7. Se separó la fase
acuosa y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se filtraron a través de una almohadilla de
CELITE y se añadió catalizador de Pd/C (tipo Johnson Matthey A503023-5, 3,0 g) y acetilacetato de vanadilo
(0,77 g, 2,8 mmoles). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta completar la reducción del nitro. Se
añadió CELITE (5 g) y seguidamente la mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE (10 g) y la torta se
40 lavó con MeCN (5x20 ml). El filtrado se lavó con una mezcla de NaCl saturado (40 ml) y NaHCO₃ saturado (40 ml),
seguido de NaCl saturado (30 ml). Se concentró la fase orgánica y el producto se cristalizó a partir de EtOAc (40 ml).
Se añadió hexano (10 ml) a la suspensión, que se enfrió a 0°C y se envejeció durante por lo menos 2 horas. Se
separó el producto mediante filtración, se lavó con hexano al 17% en EtOAc (3x10 ml) y se secó a 55°C al vacío,
proporcionando 16,86 g (rendimiento de 71%) de 12.

- 45 Etapas 4 - Una mezcla que contenía 12 (Ar=3-ciano-5-difluorometil-fenilo, 41,45 g, 98,8 mmoles), Cu(I)Br (57,86 g,
395 mmoles), LiBr (26,54 g, 296 mmoles) y MeCN (620 ml) en un matraz tapado con hoja de aluminio se calentó a
58°C. Tras 15 minutos, se añadió nitrito de terc-butilo (20,04 ml, 198 mmoles) durante 30 minutos, manteniendo
simultáneamente la temperatura a aproximadamente 58°C. Tras completar la reacción, se concentró la mezcla
hasta un volumen mínimo (se recogieron aproximadamente 600 ml de solvente). Se añadió DCM (400 ml), seguido
50 de HCl 3 M (200 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con HCl 3 M (5x100 ml). Tras la neutralización con K₂CO₃
acuoso hasta un pH de aproximadamente 7, la capa orgánica se lavó con solución al 6% de tiosulfato sódico (690
g), solución saturada de NaHCO₃ (250 ml), solución saturada de NaCl (250 ml) y después se filtró a través de una
almohadilla de CELITE. Se añadió ácido p-toluenosulfónico (21 g, 108,7 mmoles) y se intercambió el solvente por
EtOH (250 ml) mediante evaporación bajo presión reducida. Se redujo el volumen de la suspensión hasta
55 aproximadamente 125 ml mediante evaporación bajo presión reducida. La suspensión se enfrió hasta la TA y se
envejeció durante por lo menos 2 horas. Se filtró el producto, se lavó el sólido con EtOH (2x50 ml) y se secó a 65°C
al vacío, proporcionando 43,0 g (66,4%) de 14 (R²=Br).

- 60 Etapas 5 - A una mezcla de 14 (Ar=3-ciano-5-difluorometil-fenilo, R²=Br, 25,0 g, 38 mmoles) y HCO₂H (4,49 g, 114,4
mmoles) en DCM (250 ml) se añadió H₂O₂ al 30% (25,95 g, 228,8 mmoles) durante 5 minutos y la mezcla se calentó
bajo reflujo hasta completar la reacción. Se desactivó la reacción con una solución de sulfito sódico (12,5 g, 99,1
mmoles) en agua (75 ml) y se ajustó el pH a aproximadamente 10 con K₂CO₃ al 60% (aproximadamente 25 ml).
Se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM (2x100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con NaCl
saturado (200 ml) y se filtraron a través de una almohadilla de CELITE. Se intercambió el solvente por IPA y se

concentró hasta aproximadamente 200 ml. Se añadió hexano (50 ml), y tras formarse cristales, la mezcla se envejeció a 60°C durante 2 horas. Se enfrió la suspensión a 25°C y se envejeció durante 2 horas. Se separó el producto mediante filtración, se lavó con hexano al 25% en IPA (3x25 ml) y se secó a 65°C al vacío, proporcionando 17,7 g (90%) de 18.

5 Etapa 6 - Una mezcla de 18 (Ar=3-ciano-5-difluorometil-fenilo, R²=Br, 9,29 kg, 18,1 moles), Ac₂O (3,25 kg, 31,8 moles) y HOAc (36,0 kg) se calentó entre 105°C y 110°C. La mezcla se envejeció durante aproximadamente 5 horas y se realizó un seguimiento mediante HPLC. Tras completarse, la mezcla se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 35°C a 45°C y se añadió agua (7,5 l). Tras envejecer a aproximadamente 45°C durante 8 horas, la reacción se analizó mediante HPLC. La mezcla se enfrió hasta una temperatura de entre 15°C y 25°C, se diluyó con agua (168 l) y seguidamente se extrajo con EtOAc (102 kg). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (47 l), NaHCO₃ al 10% (2x77 l) y agua (19 l). La fase orgánica se concentró a aproximadamente 33 l a presión atmosférica y la mezcla se enfrió hasta una temperatura de entre 18°C y 25°C. Tras iniciarse la cristalización, se añadió lentamente heptano (3,9 kg). Tras enfriar a 2°C, se separó el producto mediante filtración, se lavó con una mezcla 1:1 de EtOAc y heptano, y seguidamente se secó al vacío a una temperatura de entre 50°C y 60°C, proporcionando 6,12 kg (75%) de 20.

20 Las características dadas a conocer en la descripción anteriormente proporcionada, o en las reivindicaciones, posteriormente, o en los dibujos adjuntos, expresadas en sus formas específicas o en términos de unos medios para llevar a cabo la función dada a conocer, o un método o procedimiento para alcanzar el resultado dado a conocer, según resulte apropiado, pueden, separadamente o en cualquier combinación de dichas características, utilizarse para la puesta en práctica de la invención en diversas formas de la misma.

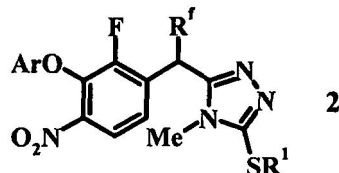
25 La invención anterior ha sido descrita en cierto detalle a título ilustrativo y de ejemplo, en aras de la claridad y la comprensión. Resultará evidente para el experto en la materia que pueden realizarse cambios y modificaciones comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anteriormente proporcionada pretende ser ilustrativa y no limitativa. Por lo tanto, el alcance de la invención debe determinarse no haciendo referencia a la descripción anteriormente proporcionada, sino que por el contrario debe determinarse haciendo referencia a las reivindicaciones que se adjuntan a continuación, conjuntamente con el alcance completo de los equivalentes de dichas reivindicaciones que pueden permitirse.

30 Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan como referencia en su totalidad a todos los fines en la presente memoria en la misma medida que si cada patente, solicitud de patente o publicación se hubiera indicado de esta manera individualmente.

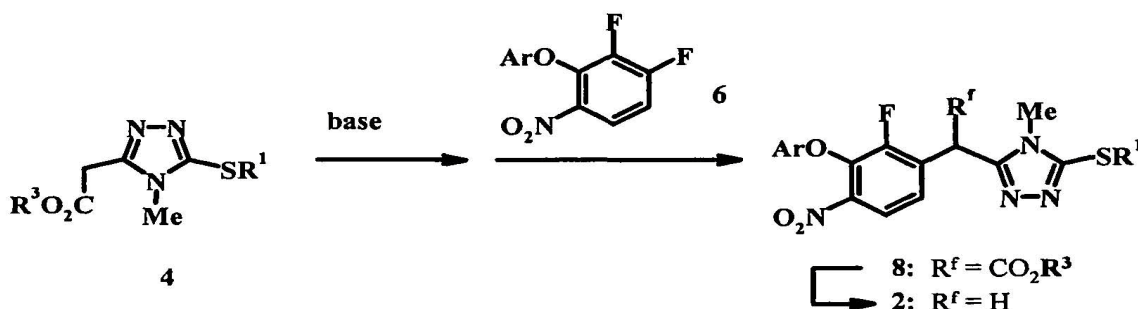
35

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 2, en la que Ar es fenilo sustituido con 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano y haloalquilo C₁₋₆, R^f es hidrógeno y R¹ y R³ son alquilo C₁₋₁₀,



comprendiendo el procedimiento las etapas de:



(a) poner en contacto 4 con una base fuerte en un solvente inerte para formar la base conjugada de 4 y poner en contacto dicha base conjugada con 6, proporcionando 8,

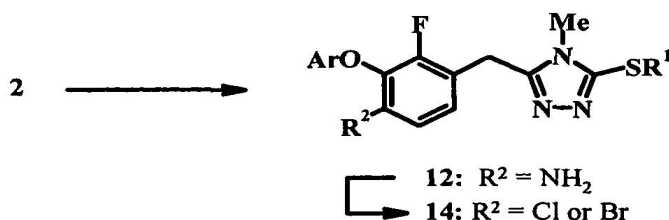
(b) exponer 8 a condiciones que resultan en la hidrólisis del éster y la descarboxilación del ácido carboxílico resultante, proporcionando 2.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que Ar es 3-cloro-5-cianofenilo, 3,5-diciano-fenilo ó 3-ciano-5-difluorometil-fenilo, R¹ es metilo y R³ es terc-Bu.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicha base fuerte es terc-butóxido potásico, dicho solvente inerte es THF y dichas condiciones de hidrólisis comprenden ácido metanosulfónico en acetonitrilo a la temperatura de reflujo.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que Ar es 3-ciano-5-difluorometil-fenilo.

5. Procedimiento que comprende las etapas según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento además las etapas de:



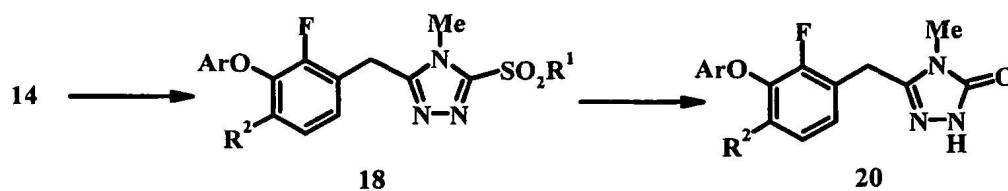
(a) poner en contacto 2 con un agente reductor capaz reducir selectivamente el grupo nitro, proporcionando 12, y

(b) poner en contacto 12 con un reactivo de diazotización y Cu(I)Br/LiBr o Cu(I)Cl/LiCl, proporcionando 14, en el que R² es bromo y cloro, respectivamente.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que Ar es 3-ciano-5-difluorometil-fenilo, R¹ es metilo, R² es bromuro, R³ es terc-butilo, dicha base fuerte es terc-butóxido potásico, dicho solvente inerte es THF, dichas condiciones de hidrólisis comprenden ácido metanosulfónico en acetonitrilo a la temperatura de reflujo, dicho agente reductor es hidrógeno, Pd/C y VO(acac)₂, dicho reactivo de diazotización es nitrito de terc-butilo y dicha sal cuprosa es Cu(I)Br.

7. Procedimiento que comprende las etapas según la reivindicación 6, comprendiendo el procedimiento además la etapa de convertir 14, en el que R² es Br, en la sal tosilato.

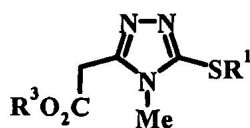
8. Procedimiento que comprende las etapas según la reivindicación 6, comprendiendo el procedimiento además las etapas de:



- 5 (a) exponer 14 a un agente oxidante capaz de oxidar el sulfuro en una sulfona 18, y
 (b) poner en contacto 18 con ácido acético/anhídrido acético bajo condiciones que resultan en el corte del enlace de S-alkilo y la hidrólisis del tiol resultante, proporcionando 20.

10 9. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que Ar es 3-ciano-5-difluorometil-fenilo, R¹ es metilo, R² es bromuro, R³ es terc-butilo, dicha base fuerte es terc-butóxido potásico, dicho solvente inerte es THF, dichas condiciones de hidrólisis comprenden ácido metanosulfónico en acetonitrilo a la temperatura de reflujo, dicho agente reductor es hidrógeno, Pd/C y VO(acac)₂, dicho reactivo de diazotización es nitrito de terc-butilo, dicha sal cuprosa es Cu(I)Br y dicho agente oxidante es MCBPA.

15 10. Compuesto según la fórmula 4

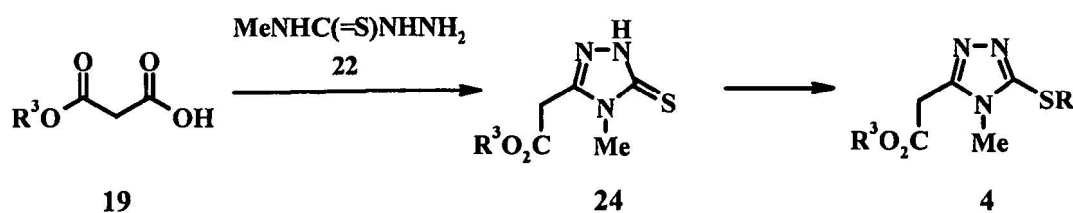


4

en la que R¹ y R³ son independientemente alquilo C₁₋₁₀.

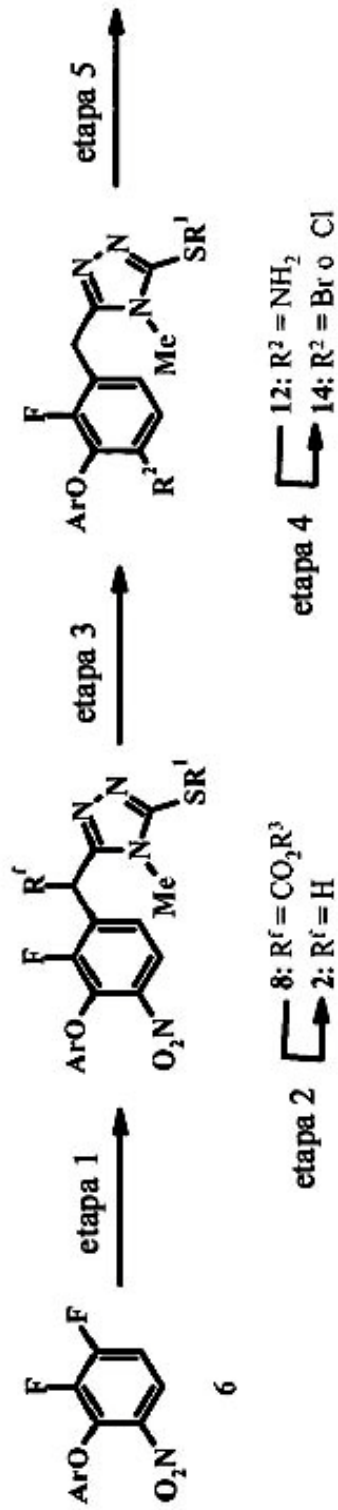
20 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ es metilo y R³ es terc-butilo.

12. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 10, comprendiendo el procedimiento las etapas de:



- 25 (a) poner en contacto un semiéster de ácido malónico 19 con carbonil-diimidazol en un solvente inerte para formar un éster de ácido 3-imidazol-1-il-3-oxo-propiónico (21),
 (b) poner en contacto la acil-imidazol resultante de la etapa (a) con la tiosemicarbazida 22, y
 30 (c) tratar el 5-tioxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato 24 resultante con un agente alquilante, proporcionando 4, en el que R¹ y R³ son alquilo C₁₋₁₀.

35 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicho semiéster de ácido malónico es hidrogeno-malonato de terc-butilo y dicho agente alquilante es yoduro de metilo.



Ar = fenilo opcionalmente sustituido
 R¹ = alquilo C₁₋₁₀

Figura 1

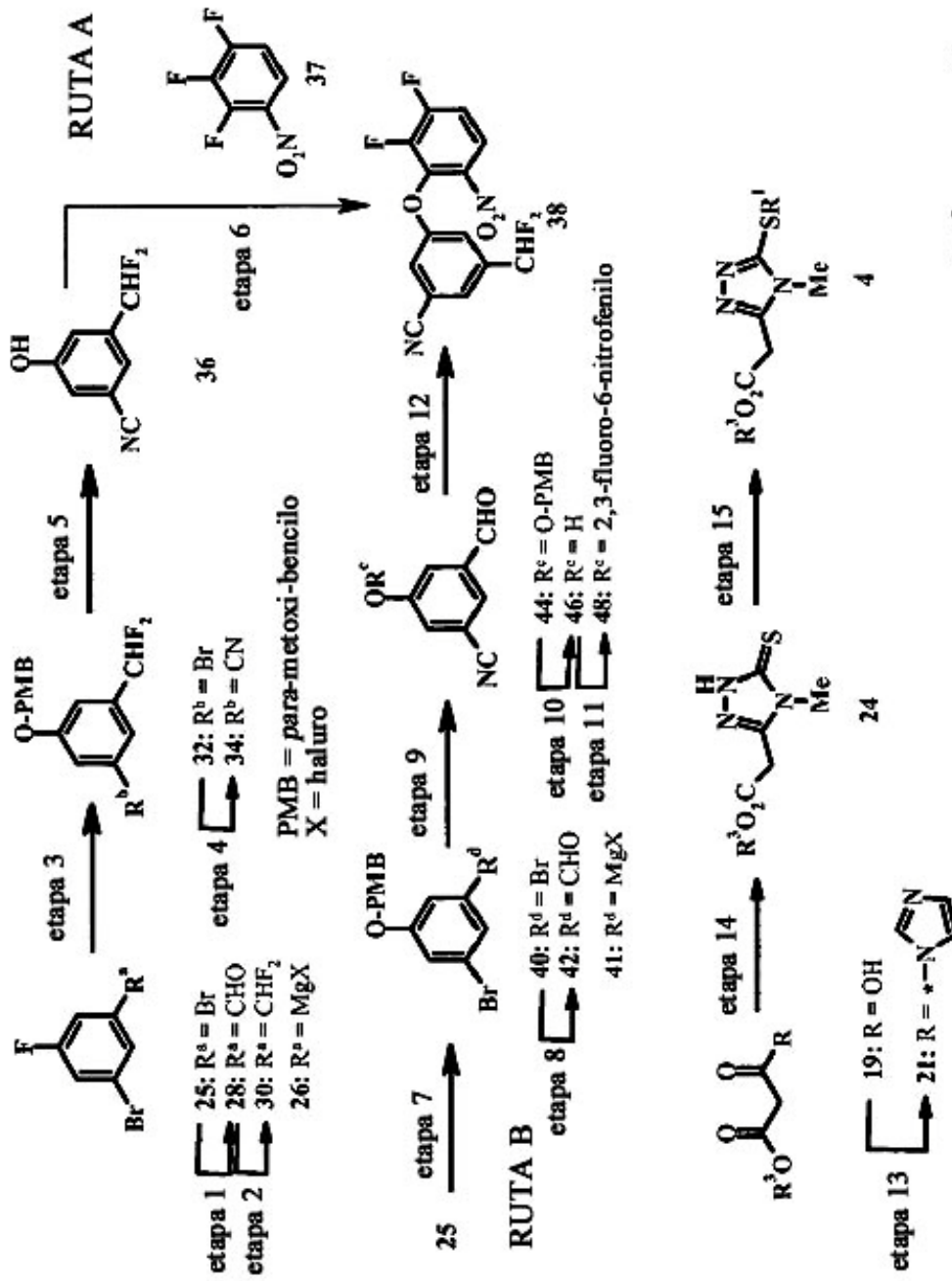


Figura 2