

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 263**

51 Int. Cl.:

C07D 295/13 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009 E 09767695 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2307393**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación del promotor de la apoptosis ABT-263**

30 Prioridad:

20.06.2008 US 74390 P
17.06.2009 US 486361

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2013

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064, US

72 Inventor/es:

FRANCZYK, THADDEUS, S., II.;
HILL, DAVID, R.;
HAIGHT, ANTHONY, R.;
MCLAUGLIN, MAUREEN, ANN;
SHEKHAR, SHASHANK;
YU, SU;
MEI, JIANZHANG y
WANG, LEI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 409 263 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

Un procedimiento para la preparación del promotor de la apoptosis ABT-263

5 La presente invención se refiere, entre otras cosas, a compuestos novedosos y procedimientos sintéticos, incluyendo aquellos útiles para la elaboración de promotores de la apoptosis de N-acilsulfonamida.

Antecedentes de la Invención

10 Los promotores de la apoptosis de N-acilsulfonamida novedosos se describen, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente de los Estados Unidos Núm. 7.390.799 B2 (referida más adelante como la "Patente 799") y en otros lugares. Las rutas sintéticas para la preparación de los promotores de la apoptosis de N-acilsulfonamida se describen en la Patente 799 y K. Ding, et al. (Synthesis, 2008, 15, 2398-2404).

Compendio de la Invención

La presente invención proporciona, entre otras cosas, procedimientos seguros, eficaces y económicamente más eficientes para elaborar promotores de la apoptosis de N-acilsulfonamida.

20 Un aspecto de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

- 25 1. (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 30 2. (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sililo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;
- 35 3. (c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y
- 40 4. (d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- 45 5. (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 50 6. (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y
- 55 7. (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otro aspecto de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

- 60 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 65 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con un grupo protector éter de sililo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;
- (c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y
- (d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;

(m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y una primera fuente de fluoruro para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;

(n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y una segunda fuente de fluoruro para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, y una primera fuente de NH_3 para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otro aspecto de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

(b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sililo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;

(c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y

(d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;

(r) hacer reaccionar un primer trifluorometanosulfonato metálico, una primera fuente de fluoruro de arilo, y un primer catalizador para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, y una primera fuente de NH_3 para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-

(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.

Otro aspecto de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetilen)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetilen)-4,4-dimetilciclohexanona;

(b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetilen)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

(c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol,

o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol;

(d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((fenilsulfanil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.

Otro aspecto de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetilen)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetilen)-4,4-dimetilciclohexanona;

(b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetilen)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

(c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol,

o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol;

(d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol;

- (4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y fluoruro de tetra-n-butilamonio para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;
- (n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno;
- (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonilo;
- (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida;
- (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida; y
- (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.
- Otro aspecto de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, que comprende:
- (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol;
- (d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y óxido de cobre(I) para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otro aspecto de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y un primer reactivo de acoplamiento con o sin una cuarta base y con o sin un reactivo de acoplamiento auxiliar, y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otro aspecto de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otro aspecto de esta invención tiene que ver con un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, y (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona.

Otro aspecto de esta invención tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción Detallada de la Invención

Los radicales variables están representados por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden expresar específicamente.

El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, y alquilo C₆.

El término "alquilo C₁", según se utiliza en la presente memoria, significa metilo.

El término "alquilo C₂", según se utiliza en la presente memoria, significa etilo.

- El término "alquilo C₃", según se utiliza en la presente memoria, significa prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropil).
- 5 El término "alquilo C₄", según se utiliza en la presente memoria, significa but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo, y 2-metilprop-2-ilo (terc-butil).
- El término "alquilo C₅", según se utiliza en la presente memoria, significa 2,2-dimetilprop-1-ilo (neo-pentil), 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, y pent-3-ilo.
- 10 El término "alquilo C₆", según se utiliza en la presente memoria, significa 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etilbut-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 4-metilpent-1-ilo, y 4-metilpent-2-ilo.
- 15 El término "alcohol," según se utiliza en la presente memoria, significa metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, y similares o una mezcla de los mismos.
- El término, "alquil-sulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio", según se utiliza en la presente memoria significa metilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, hexanosulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, dodecanosulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, trifluorometilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, alilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, poli(vinil)sulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y similares.
- 20 El término, "aril-sulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio", según se utiliza en la presente memoria significa bencenosulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, p-toluenosulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, mesitilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, naftilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y similares.
- 25 El término, "cicloalquil-sulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio", según se utiliza en la presente memoria significa ciclopropilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, ciclohexilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y similares.
- 30 El término, "heterociclo-sulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio", según se utiliza en la presente memoria significa tiofenilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, 2-piridilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, 3-piridilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, furfural-5-sulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, indonilsulfonato de bis-(2-fluorofenil)yodonio, y similares.
- 35 Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más de un átomo de carbono sustituido asimétricamente en configuración R o S. A los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente enriquecidos con una configuración sobre la otra se les asigna la configuración que está presente en la mayor cantidad, preferiblemente un enriquecimiento de 85% a 95%, más preferiblemente un enriquecimiento de 95% a 99%, y aún más preferiblemente un enriquecimiento mayor de 99%. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden
- 40 existir en forma de enantiómeros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros que tienen una estereoquímica relativa, diastereómeros que tienen una estereoquímica absoluta, diastereómeros que tienen al menos un átomo de carbono sustituido asimétricamente que está enriquecido en una configuración y al menos un átomo de carbono sustituido asimétricamente que no está enriquecido, y mezclas de los anteriores.
- 45 Los compuestos de esta invención pueden tener también uno o más de un enlace doble carbono-carbono o enlace doble carbono-nitrógeno. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden existir en forma de isómeros geométricos de configuración Z o E o en forma de mezclas de isómeros geométricos.
- 50 Los términos "R", "S", "Z", y "E" son los definidos por la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10.
- Los compuestos de esta invención pueden existir en forma de sales de adición de ácido o de sales de adición de álcali y se pueden preparar durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de adición de ácido de los compuestos se preparan mediante reacción con ácido. Por ejemplo, se pretende que estén abarcadas por las
- 55 mismas las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacetato, trifluoroacetato, para-toluenosulfonato, y undecanoato de los
- 60 compuestos de esta invención. Las sales de adición de álcali de los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante reacción con una base tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, fosfato, hidrogenofosfato, o dihidrogenofosfato de cationes tales como calcio, hierro, litio, potasio, sodio o magnesio.

El término "aislamiento" según se utiliza en la presente memoria, significa la separación de un compuesto de un disolvente, anti-disolvente, o una mezcla de un disolvente y un anti-disolvente para proporcionar un sólido, un semisólido o un jarabe. Esto se logra típicamente mediante métodos tales como centrifugación, filtración con o sin vacío, filtración bajo presión positiva, destilación, evaporación o una de sus combinaciones. El aislamiento puede incluir o no la purificación durante la cual aumenta la pureza química, quiral o química y quiral del producto aislado. La purificación se lleva a cabo típicamente mediante métodos tales como cristalización, destilación, extracción, filtración a través de alúmina ácida, alcalina o neutra, filtración a través de carbón ácido, alcalino o neutro, cromatografía en columna en una columna cargada con una fase estacionaria quiral, filtración a través de una barrera de papel poroso, plástico o vidrio, cromatografía en columna sobre gel de sílice, cromatografía de intercambio iónico, recristalización, cromatografía líquida de alta resolución en fase normal, cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa, trituración y similares.

La frase "aislando o no aislando" según se utiliza en la presente memoria, significa que durante la práctica de esta invención, es opcional aislar un compuesto concreto después de cada etapa antes de la siguiente etapa. Tal decisión puede ser tomada fácilmente por un experto normal en la técnica, basándose en la estabilidad, la pureza, las condiciones disolventes de la siguiente etapa, etc.

Los compuestos e intermedios ilustrados se nombraron utilizando ACD/ChemSketch Versión 5.06 (5 Junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). La N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida se nombró como en la Patente 799.

Las rutas sintéticas para preparar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, y ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, intermedios en la síntesis de promotores de la apoptosis se describen en la Patente 799, y K. Ding, et al. Synthesis, 2008, 15, 2398-2404, mencionada más adelante como la referencia de Ding). La Patente 799 describe una síntesis en la que se utiliza yoduro de trifluorometilo, un gas con preocupación sobre su toxicidad. Asimismo, la posterior etapa de oxidación utiliza RuCl_3 y NaIO_4 creando una reacción altamente exotérmica. La referencia de Ding describe numerosas etapas químicas para elaborar ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico y un rendimiento global inferior. Además, las muy altas temperaturas de reacción no se alcanzan fácilmente ni son ideales a gran escala. Finalmente, la síntesis descrita en la referencia de Ding utiliza un material de partida relativamente costoso.

Las exploraciones previas de los autores de la presente invención de la síntesis descrita en la referencia de Ding, et al. identificaron numerosos problemas. El primero de todos fue que la química utilizada está cargada con una propensión genotóxica potencial debido a los productos bromados creados cuando se usan juntos los ácidos bromhídrico y trifluoroacético. Asimismo, cuando se utilizaron estos ácidos u otros tales como el ácido metanosulfónico, se generaron múltiples impurezas que fueron eliminadas ineficientemente o ineficazmente mediante métodos de purificación típicos tales como cristalización. Como resultado, se comprometieron el rendimiento, la pureza y el tiempo de procesamiento. Finalmente, las malas propiedades físicas de los intermedios aislados hicieron las filtraciones lentas e ineficientes.

La presente invención evita estas desventajas.

Realizaciones

Una realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar una (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida, que comprende:

- hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona; y
- hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sililo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida.

Otra realización tiene que ver con (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, y (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización tiene que ver con el compuesto (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización tiene que ver con (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización tiene que ver con (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

5 Otra realización tiene que ver con el compuesto (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otra realización tiene que ver con (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Otra realización tiene que ver con (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

20 Otra realización tiene que ver con el compuesto (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Otra realización tiene que ver con (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Otra realización tiene que ver con (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

Los compuestos descritos en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203, incluyen 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((5-(((R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il)sulfonil)benzamida, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-iloxi)benzamida, y similares.

Una realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

45 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetileno)4,4-dimetilciclohexanona;
 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sillo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;
 50 (c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y
 (d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

60 Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-

en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

10 Los ejemplos de los formiatos de alquilo útiles para la práctica de esta invención son formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de n-propilo, formiato de terc-butilo y similares.

Los ejemplos de las primeras bases útiles para la práctica de esta invención son hidruro de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares.

15 Los ejemplos de las segundas bases útiles para la práctica de esta invención son trietilamina, 2,6-lutidina, piridina, imidazol, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilanilina y similares.

Los ejemplos de los primeros reactivos de grupos protectores éter de sililo útiles para la práctica de esta invención incluyen trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, triisopropilclorosilano, terc-butilclorodifenilsilano, y similares.

20 Los ejemplos de las primeras (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanonas protegidas útiles para la práctica de esta invención incluyen (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, y similares.

25 Los ejemplos de los primeros (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanoles protegidos útiles para la práctica de esta invención incluyen (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y similares.

30 Los ejemplos de los primeros ácidos útiles para la práctica de esta invención son fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y similares.

35 La etapa (a) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 18 horas en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, mezclas de los mismos y similares.

La etapa (b) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas en disolventes tales como tetrahidrofurano, DMF, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, mezclas de los mismos y similares.

40 La etapa (c) se lleva a cabo típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas en un disolvente incluyendo tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y similares o mezclas de los mismos.

45 La etapa (d) se lleva a cabo típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas en disolventes tales como tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, agua, metanol, y similares o mezclas de los mismos.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-/dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo, que comprende:

50 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo.

55 Los ejemplos de los primeros agentes reductores útiles para la práctica de esta invención incluyen triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio.

La etapa (e) se lleva a cabo típicamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 16 horas en disolventes tales como diclorometano, acetonitrilo, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, metil terc-butil éter, mezclas de los mismos y similares.

60 Otra realización más tiene que ver con el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo preparado como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-

(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Otra realización tiene que ver con el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

10 Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, que comprende:

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico.

15 Los ejemplos de las terceras bases útiles para la práctica de esta invención son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares.

20 La etapa (f) se lleva a cabo típicamente de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20 horas en disolventes tales como etanol, tetrahidrofurano, heptanos, 2-metiltetrahidrofurano, agua, mezclas de los mismos y similares.

Otra realización más tiene que ver con ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

25 Otra realización más tiene que ver con ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Otra realización tiene que ver con ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

35 Otra realización más de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona; y

45 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona.

50 Otra realización tiene que ver con (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, y 2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparada como se ha descrito en la realización anterior.

55 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

60 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

(c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y

(d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

Otra realización más tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo, que comprende:

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo.

Otra realización más tiene que ver con el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, que comprende:

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y hidróxido de sodio y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico.

Otra realización más tiene que ver con ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona; y

(b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona.

Otra realización tiene que ver con (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, y (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

(b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

(c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 5°C para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar la ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol, y

(d) hacer reaccionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triospropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

15 Otra realización más tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo, que comprende:

20 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo.

25 Otra realización más tiene que ver con el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, que comprende:

30 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y hidróxido de sodio de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico.

35 Otra realización más tiene que ver con ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

40 ((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida que comprende:
 (g) hacer reaccionar ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida y un primer reactivo de acoplamiento con o sin una cuarta base y con o sin un reactivo de acoplamiento auxiliar, y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.

50 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar un promotor de la apoptosis, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203, que comprende:

55 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, una primera bencenosulfonamida apropiada y un primer reactivo de acoplamiento con o sin una cuarta base y con o sin un reactivo de acoplamiento auxiliar, y aislar o no aislar el promotor de la apoptosis.

60 Los ejemplos de los primeros reactivos de acoplamiento son hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, N,N'-diciohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol y similares.

Los ejemplos de primeros reactivos de acoplamiento auxiliares incluyen 4-dimetilaminopiridina, hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol y similares.

Los ejemplos de las cuartas bases incluyen 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno, terc-butóxido de potasio y similares.

Los ejemplos de los promotores de la apoptosis incluyen 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((5-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il)sulfonyl)benzamida, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-(((3-morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida, 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol(2,3-b)piridin-5-iloxi)benzamida, y similares.

Los ejemplos de las primeras bencenosulfonamidas apropiadas incluyen 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, (R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, y similares.

La etapa (g) se lleva a cabo típicamente de aproximadamente 36 a aproximadamente 50 horas en disolventes tales como diclorometano, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, mezclas de los mismos y similares.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar un promotor de la apoptosis, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203, que comprende:

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, una primera bencenosulfonamida apropiada y un primer reactivo de acoplamiento con o sin una cuarta base y con o sin un reactivo de acoplamiento auxiliar, y aislar o no aislar el promotor de la apoptosis.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida y un primer reactivo de acoplamiento con o sin una cuarta base y con o sin un reactivo de acoplamiento auxiliar, y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida que comprende:

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar un promotor de la apoptosis, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203, que comprende:

5 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, una primera amina apropiada, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina, y aislar o no aislar el promotor de la apoptosis.

10 Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar un promotor de la apoptosis, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos, tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203, que comprende:

15 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

20 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, una primera amina apropiada, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina, y aislar o no aislar el promotor de la apoptosis.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

25 ((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende: (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

30 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

35 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida que comprende:

45 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar un promotor de la apoptosis, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203, que comprende:

60 (g) hacer reaccionar ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, una primera amina apropiada, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C, y aislar o no aislar el promotor de la apoptosis.

Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar un promotor de la apoptosis, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203, que comprende:

- 5 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 10 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y hidróxido de sodio de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, una primera amina apropiada, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C, y aislar o no aislar el promotor de la apoptosis.

15 Otra realización más tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

- (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 20 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y hidróxido de sodio de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- 25 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.

30 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

35 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, que comprende:

- (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 40 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sililo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;
- (c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y
- 45 (d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 50 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.

60 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

- 5 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 10 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 15 (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol;
- 20 (d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- 25 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y
- 30 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

35 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

40 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

- 45 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 50 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 55 (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 5°C para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar la ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol, y
- 60 (d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisiopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Una realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

(h) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, fluoroborato de dietoxicarbenio y una quinta base para proporcionar (2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

(i) hacer reaccionar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y aislar o no aislar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol; y

(j) hacer reaccionar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y un segundo ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

Los ejemplos de las quintas bases útiles para la práctica de esta invención incluyen N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno y similares.

Los ejemplos de los segundos ácidos útiles para la práctica de esta invención incluyen ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico y similares.

La etapa (h) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas en un disolvente tal como diclorometano y similares.

La etapa (i) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, mezclas de los mismos y similares.

La etapa (j) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 15 a aproximadamente 20 horas en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, mezclas de los mismos y similares.

Otra realización más de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

(h) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, fluoroborato de dietoxicarbenio y N,N-diisopropiletilamina para proporcionar (2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

(i) hacer reaccionar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y aislar o no aislar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol; y

(j) hacer reaccionar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico acuoso para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

- 5 Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

- 10 (h) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, fluoroborato de dietoxicarbenio y N,N-diisopropiletilamina de aproximadamente -60°C a -90°C para proporcionar (2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

- (i) hacer reaccionar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio de aproximadamente -60°C a -10°C para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y aislar o no aislar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol; y

- 15 (j) hacer reaccionar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico acuoso de aproximadamente 50°C a 80°C para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

- 20 Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-

- 25 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(h) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, fluoroborato de dietoxicarbenio y una quinta base para proporcionar (2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

- (i) hacer reaccionar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y aislar o no aislar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-

- 30 dimetilciclohexanol;

(j) hacer reaccionar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y un segundo ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

- (c) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-

- 35 il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-

- 40 il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-

- 45 clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

- 50 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(h) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, fluoroborato de dietoxicarbenio y N,N-diisopropiletilamina para proporcionar (2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

- 55 (i) hacer reaccionar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y aislar o no aislar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol;

(j) hacer reaccionar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico acuoso para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-

- 60 dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

5 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

10 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

15 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(h) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, fluoroborato de dietoxicarbenio y N,N-diisopropiletilamina de aproximadamente -60°C a -90°C para proporcionar (2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

20 (i) hacer reaccionar la 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio de aproximadamente -60°C a -10°C para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y aislar o no aislar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol;

(j) hacer reaccionar el 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico acuoso de aproximadamente 50°C a 80°C para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

25 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo,

30 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

35 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

40 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Una realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

45 (k) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, y oxicluro de fósforo para proporcionar 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído y aislar o no aislar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído; y

(l) hacer reaccionar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído, ácido 4-clorofenilborónico, un primer catalizador de transferencia de fase, una quinta base, y un primer catalizador de paladio para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

50 Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

55 Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

Los ejemplos de los primeros catalizadores de transferencia de fase útiles para la práctica de esta invención incluyen bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrapropilamonio, cloruro de tributilbencilamonio, bromuro de tetraetilamonio, bromuro de tetraoctilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, acetato de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, y similares.

5 Los ejemplos de las quintas bases útiles para la práctica de esta invención incluyen carbonato de potasio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio, *t*-butóxido de potasio y similares.

10 Los ejemplos de los primeros catalizadores de paladio útiles para la práctica de esta invención incluyen acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II), y similares.

15 La etapa (k) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 15 a aproximadamente 20 horas en un disolvente tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, mezclas de los mismos y similares.

La etapa (l) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas en un disolvente tal como agua, o mezclas de agua y uno o más disolventes orgánicos tales como tolueno, cloruro de metileno, DMF, y similares.

20 Otra realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

(k) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, y oxiclورو de fósforo para proporcionar 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído y aislar o no aislar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído; y

25 (l) hacer reaccionar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído, ácido 4-clorofenilborónico, bromuro de tetrabutilamonio, carbonato de potasio, y acetato de paladio (II) para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

30 Otra realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, que comprende:

35 (k) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona y oxiclورو de fósforo de aproximadamente 20°C a 45°C para proporcionar 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído y aislar o no aislar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído; y

(l) hacer reaccionar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído, ácido 4-clorofenilborónico, bromuro de tetrabutilamonio, carbonato de potasio, y acetato de paladio (II) de aproximadamente 20°C a 45°C para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído.

40 Otra realización tiene que ver con 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados como se ha descrito en la realización anterior.

45 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(k) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, y oxiclورو de fósforo para proporcionar 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído y aislar o no aislar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído;

50 (l) hacer reaccionar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído, ácido 4-clorofenilborónico, un primer catalizador de transferencia de fase, una quinta base, y un primer catalizador de paladio para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

55 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

60 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

5 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(k) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, y oxiclورو de fósforo para proporcionar 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído y aislar o no aislar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído;

10 (l) hacer reaccionar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído, ácido 4-clorofenilborónico, bromuro de tetrabutylamonio, carbonato de potasio, y acetato de paladio (II) para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

25 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(k) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona y oxiclورو de fósforo de aproximadamente 20°C a 45°C para proporcionar 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído y aislar o no aislar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído;

35 (l) hacer reaccionar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído, ácido 4-clorofenilborónico, bromuro de tetrabutylamonio, carbonato de potasio, y acetato de paladio (II) de aproximadamente 20°C a 45°C para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

50 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

55 Una realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y una primera fuente de fluoruro para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;

(n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH₃SiCF₃), y una segunda fuente de fluoruro para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonilo, y una primera fuente de NH₃ para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida; y

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida.

Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida o una de sus sales.

Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

Los ejemplos de las primeras fuentes de fluoruro útiles para la práctica de esta invención incluyen fluoruro de tetra-n-butilamonio y fluoruro de potasio, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de las segundas fuentes de fluoruro útiles para la práctica de esta invención incluyen difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio, fluoruro de tetra-n-butilamonio, fluoruro de cesio, trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio, y trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio.

Los ejemplos de las primeras fuentes de NH₃ útiles para la práctica de esta invención incluyen hidróxido de amonio acuoso, amoníaco en metanol, carbamato de amonio, amoníaco en alcohol isopropílico, y hexametildisilazano.

Los ejemplos de las sextas bases útiles para la práctica de esta invención incluyen trietilamina y similares.

La etapa (m) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, agua, mezclas de los mismos y similares.

La etapa (n) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetoxietano, N-metil-2-pirrolidona mezclas de los mismos y similares.

La etapa (o) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 15 a aproximadamente 25 horas.

La etapa (p) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas en un disolvente tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, dimetoxietano, diclorometano, tolueno, mezclas de los mismos y similares.

La etapa (q) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas en un disolvente tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, mezclas de los mismos y similares.

Otra realización de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, que comprende:

(m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y fluoruro de tetra-n-butilamonio para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;

(n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH₃SiCF₃), y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benceno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benceno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benceno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida; y

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

5 Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

10 Otra realización de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonyl, y fluoruro de tetra-n-butilamonio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl;

15 (n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonyl aproximadamente a temperatura ambiente para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico de aproximadamente 110°C a aproximadamente 130°C para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl;

20 (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl, e hidróxido de amonio acuoso de aproximadamente -5°C a aproximadamente -60°C para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

25 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

30 Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

35 (m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonyl, y una primera fuente de fluoruro para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl;

40 (n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y una segunda fuente de fluoruro para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl;

45 (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl, y una primera fuente de NH_3 para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

50 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

55 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

60 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y fluoruro de tetra-n-butilamonio para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;

(n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida;

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida, que comprende:

(m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y fluoruro de tetra-n-butilamonio de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;

(n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio aproximadamente a temperatura ambiente para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene, y ácido clorosulfónico de aproximadamente 110°C a aproximadamente 130°C para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso de aproximadamente -5°C a aproximadamente -60°C para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida; y

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida, 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida hidrocloreto, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Una realización de esta invención, por lo tanto, tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonamida, que comprende:

(r) hacer reaccionar un primer trifluorometanosulfonato metálico, un primer fluoruro de arilo, y un primer catalizador para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzene, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenesulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, y una primera fuente de NH₃ para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

5 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

10 Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

15 Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida para su uso en la elaboración de N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoi)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la elaboración de compuestos tales como los descritos, por ejemplo, en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. US2005/0159427A1, la Patente 799, y las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 61/145611, 61/120275, 61/181180, y 61/181203.

25 Los ejemplos de los primeros catalizadores útiles para la práctica de esta invención incluyen CuI, Cu₂O, CuCl, complejo de benceno-trifluorometanosulfonato de cobre (I), triflato de cobre, CuSCN, acetato de cobre, y acetato de paladio(II) solo o combinado con ligandos tales como tetrametiletildiamina, 4,4'-diterc-butil-2,2'-dipiridilo, 1,10-fenantrolina, 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolinas, 2-acetilciclohexanona, N,N-dietilsalicilamida, trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, fosfito de trifenilo, óxido de trifenilfosfina, dimetilmetilfosfonato, 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno, 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilideno, 1,3-bis(1-adamantil)imidazol-2-ilideno, 1,3-di-*terc*-butilimidazol-2-ilideno y similares.

30 Los ejemplos de los primeros trifluorometanosulfonatos metálicos útiles para la práctica de esta invención incluyen trifluorometanosulfonato de potasio, trifluorometanosulfonato de litio, trifluorometanosulfonato de rubidio, trifluorometanosulfonato de cesio, y similares.

35 Los ejemplos de las primeras arilo fuentes de fluoruro útiles para la práctica de esta invención incluyen triflato de mesitil-2-fluorofenilyodonio, alquil-sulfonatos de bis-(2-fluorofenil)yodonio, aril-sulfonatos de bis-(2-fluorofenil)yodonio, cicloalquil-sulfonatos de bis-(2-fluorofenil)yodonio, heterociclo-sulfonatos de bis-(2-fluorofenil)yodonio, tetrafluoroboratos de bis-(2-fluorofenil)yodonio, hexafluorofosfatos de bis-(2-fluorofenil)yodonio, y similares.

40 La etapa (r) se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20 horas en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1-metil-2-pirrolidinona, diglima, metil *terc*-butil éter, dicloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, benzonitrilo, tolueno, benceno, mesitileno, xilenos, anisol, clorobencenos, fluorobencenos, hexanos, heptanos, pentanos, metanol, etanol, propanol, butanol, *terc*-butanol, hexanol, octanol, piridinas, tri-butilaminas, mezclas de los mismos y similares.

45 Otra realización de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y óxido de cobre(I) para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

50 (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

60 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

5 Otra realización de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

10 (r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y óxido de cobre(I) de aproximadamente 0°C a aproximadamente 110°C para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico de aproximadamente 110°C a aproximadamente 130°C para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl;

15 (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl, e hidróxido de amonio acuoso de aproximadamente -5°C a aproximadamente -60°C para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

20 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

25 Otra realización tiene que ver con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

30 (r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y un primer catalizador para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

35 (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl, y una primera fuente de NH₃ para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

40 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

45 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

50 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

55 (r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y óxido de cobre(I) para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

60 (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)odonio y óxido de cobre(I) de aproximadamente 0°C a aproximadamente 110°C para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico de aproximadamente 110°C a aproximadamente 130°C para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso de aproximadamente -5°C a aproximadamente -60°C para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(g) hacer reaccionar ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

(b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de silylo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;

(c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y

(d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;

(m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y una primera fuente de fluoruro para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;

- (n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y una segunda fuente de fluoruro para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;
- 5 (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;
- (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, y una primera fuente de NH_3 para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;
- 10 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y
- 15 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.
- 20 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.
- Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:
- 25 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 30 (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y
- 40 (d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 50 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y fluoruro de tetra-n-butilamonio para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;
- 55 (n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;
- (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;
- 60 (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

- (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y
- 5 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.
- 10 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.
- 15 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:
- (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar
- 20 la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y
- 25 aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 5°C para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y
- 30 aislar o no aislar la ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol, y
- 35 (d) hacer reaccionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trisisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- 40 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-
- 45 (4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y fluoruro de tetra-n-butilamonio de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;
- (n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Rupert (CH₃SiCF₃), y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio aproximadamente a temperatura ambiente para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;
- 50 (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico de aproximadamente 110°C a aproximadamente 130°C para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;
- (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso de aproximadamente -5°C a aproximadamente -60°C para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;
- 55 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y
- 60 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-

(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.

- 5 Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

10 Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, que comprende:

- (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 15 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sililo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;
- (c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y
- 20 (d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar la 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 25 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y un primer catalizador para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno;
- 30 (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonilo;
- (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonilo, y una primera fuente de NH₃ para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida;
- (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida; y
- 40 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, un primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente, un primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.
- 45

Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

50

Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, que comprende:

55

- (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- 60 (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y

- bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y
- (d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- (f) hacer reaccionar 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y óxido de cobre(I) para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;
- (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;
- (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;
- (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;
- (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.
- Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.
- Otra realización más de esta invención tiene que ver con un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, que comprende:
- (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio de aproximadamente -10°C a aproximadamente 5°C para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar la ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol, y
- (d) hacer reaccionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

- (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 5 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y óxido de cobre(I) de aproximadamente 0°C a aproximadamente 110°C para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;
- 10 (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico de aproximadamente 110°C a aproximadamente 130°C para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl;
- (p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonyl, e hidróxido de amonio acuoso de aproximadamente -5°C a aproximadamente -60°C para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;
- 15 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y
- 20 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.
- 25

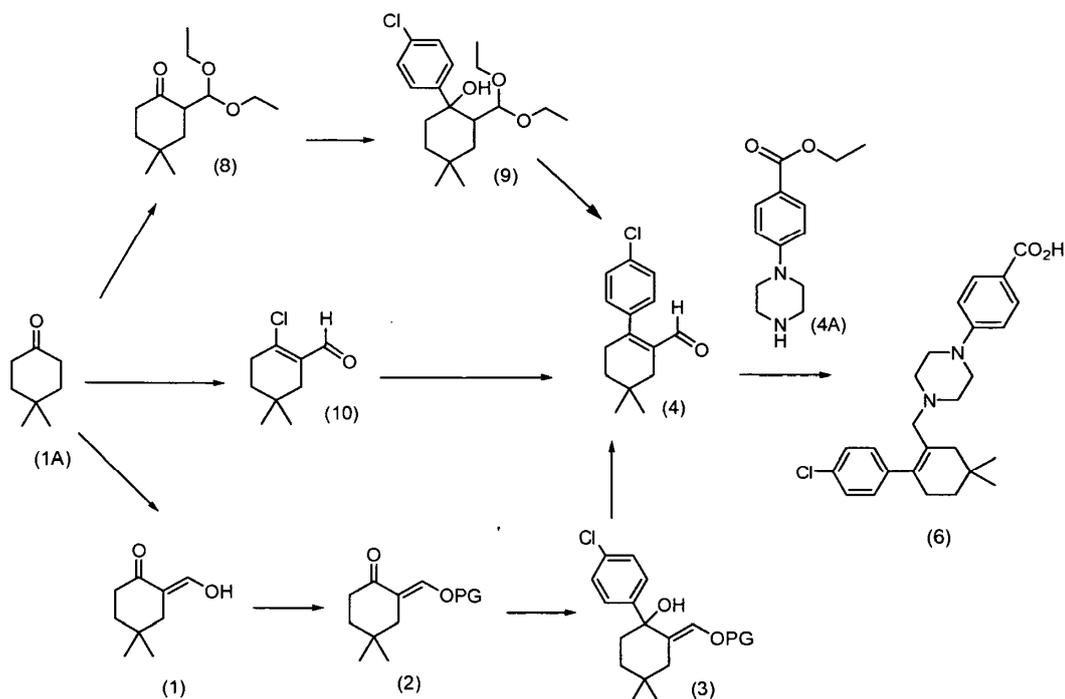
Otra realización más tiene que ver con N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas como se ha descrito en la realización anterior.

30 Los siguientes esquemas y ejemplos se presentan para proporcionar la que se considera que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

35 Esquemas

sigue en página siguiente

Esquema 1



5 El Esquema 1 muestra tres rutas sintéticas utilizadas para preparar el intermedio aldehído (2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído) (4) a partir de (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona (1A). El intermedio aldehído (4) se puede hacer reaccionar después con el 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo (4A) para proporcionar 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo, que se hidroliza para proporcionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico (6).

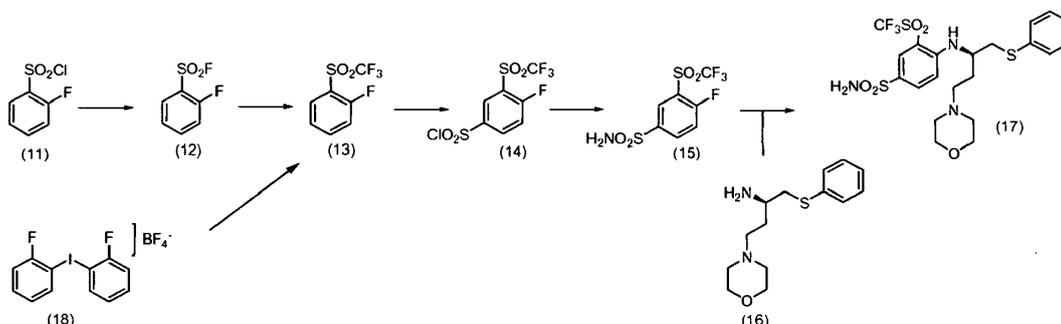
10 Una de tales rutas implica hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona (1A) y un formiato de alquilo tal como pero no limitado a formiato de etilo, en presencia de una base tal como pero no limitada a t-butoxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona (1). La reacción se lleva a cabo típicamente por debajo de la temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, después de templar a temperatura ambiente y agitar durante la noche. La (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona (1) se hace reaccionar a continuación con una base tal como pero no limitada a trietilamina y un reactivo de grupo protector de éter de sililo tal como pero no limitado a cloruro de triisopropilsililo para proporcionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida (2). La reacción se lleva a cabo típicamente por debajo de la temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a 2-metiltetrahidrofurano. Después se añade bromuro de (4-clorofenil)magnesio a una disolución del alcohol protegido (2) para proporcionar el (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido (3). La reacción se lleva a cabo típicamente por debajo de la temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, tolueno, o mezclas de los mismos. El (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido (3) se puede tratar con un ácido tal como pero no limitado a HCl, para proporcionar el intermedio aldehído (2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído) (4).

25 Otra ruta implica hacer reaccionar la dimetilciclohexanona (1A) con una disolución preparada de fluoroborato de dietoxicarbonio para proporcionar 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona (8). La reacción se lleva a cabo típicamente por debajo de la temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a cloruro de metileno. A continuación se añade bromuro de clorofenilmagnesio a una disolución de 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona (8) para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol (9). La reacción se lleva a cabo típicamente por debajo de la temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano. El 1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol (9) se puede tratar con un ácido tal como pero no limitado a HCl, para proporcionar el intermedio aldehído (2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído) (4).

35 Otra ruta más implica hacer reaccionar la dimetilciclohexanona (1A) con POCl₃ para proporcionar el 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído (10). La reacción se lleva a cabo típicamente por debajo de la temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, o mezclas de los mismos. El intermedio aldehído (2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído)(4) se puede preparar a

partir de 2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído (10) haciendo reaccionar el último con ácido 4-clorofenilborónico, un catalizador de transferencia de fase tal como pero no limitado a bromuro de tetrabutilamonio, un catalizador de paladio tal como pero no limitado a acetato de paladio (II) en presencia de una base tal como pero no limitada a K_2CO_3 . La reacción se lleva a cabo típicamente por encima de la temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a agua.

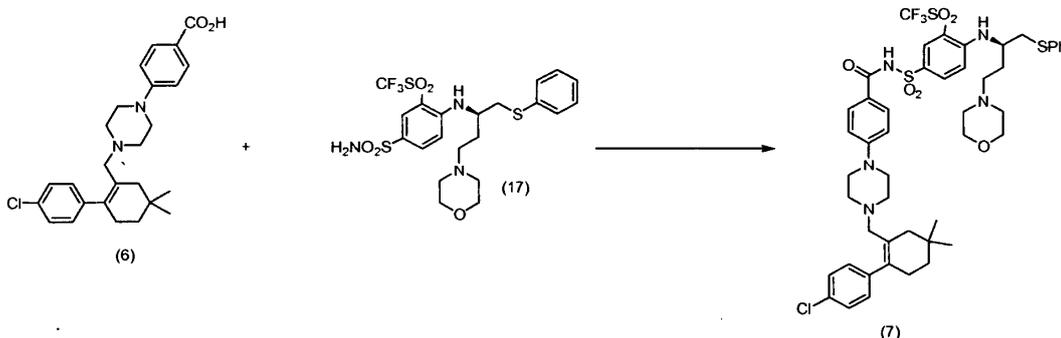
Esquema 2



El Esquema 2 muestra dos rutas utilizadas para elaborar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (17). Una ruta implica hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (11) asequible comercialmente con TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio) para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo (12). La reacción se lleva a cabo típicamente por debajo de la temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano. El fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo (12) se puede convertir en el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno (13) mediante reacción con reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3) catalizado por $(((CH_3)_2N)_3S)^+(F_2Si(CH_3)_3)^-$, también conocido como TASF. La reacción se lleva a cabo típicamente aproximadamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, dimetoxietano, o mezclas de los mismos. El 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno (13) se puede hacer reaccionar con ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo (14). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura elevada antes de refrigerar para la adición de SO_2Cl_2 , utilizado para sofocar el ácido clorosulfónico. La 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (15) se puede preparar a partir de cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo (14) haciendo reaccionar el último con hidróxido de amonio acuoso. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, dimetoxietano, diclorometano, tolueno, o mezclas de los mismos. La (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina (16), preparada como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 7.390.799 B2, se puede hacer reaccionar con la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (15) en presencia de una base tal como pero no limitada a trietilamina, para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (17). La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas elevadas en un disolvente tal como pero no limitado a acetato de etilo.

Otra ruta implica en primer lugar hacer reaccionar un reactivo tal como tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil) yodonio (J. Org. Chem. 2008, 73, 4602) y un reactivo tal como trifluorometanosulfonato de sodio en presencia de un catalizador de $Cu(I)/Cu(III)$ o $Pd(II)/Pd(IV)$ para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno (13). La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas elevadas en un disolvente tal como pero no limitado a N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1-metil-2-pirrolidinona, diglima y CH_2Cl_2 . Los catalizadores incluyen pero no están limitados a CuI , Cu_2O , $CuCl$, complejo de benzenotrifluorometanosulfonato de cobre (I), $CuSCN$, $Cu(OAc)$, $Pd(OAc)_2$ solo o combinado con ligandos tales como tetrametilendiamina, 4,4'-diterc-butil-2,2'-dipiridilo, fenantrolinas, 2-acetilciclohexanona, N,N-dietilsalicilamida, fosfinas y similares. También se pueden demostrar eficaces otros metales, tales como níquel, cadmio, cobalto, estaño, hierro, rodio, iridio, y platino, o combinaciones de los mismos en forma metálico, en forma de sales, o en forma de complejos.

Esquema 3



5 Como se muestra en el Esquema 3, el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico (6) se puede hacer reaccionar con 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (17) para proporcionar un compuesto tal como la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (7) utilizando métodos conocidos en la técnica, ampliamente disponibles en la bibliografía, y como se describe en la sección de ejemplos en la presente memoria.

Métodos experimentales

15 Los compuestos de esta invención se pueden elaborar por medio de procedimientos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en la presente memoria. Se debe entender que el orden de las etapas en los procedimientos puede variarse, los reactivos, los disolventes, y las condiciones de reacción se pueden sustituir por aquellas mencionadas específicamente, y los radicales vulnerables se pueden proteger y desproteger, según sea necesario, por grupos protectores de NH, C(O)OH, OH, SH.

20 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mezcla-β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3,3,1)nonano; Boc significa terc-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidín 1,4-ftalazínodil dietil éter; DBU significa 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC-HCl significa hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio y metilpoliestireno macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

Ejemplo 1

35 (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona

La 4,4-dimetilciclohexanona (20 g), formiato de etilo (15,8 g, 1,35 eq) y tetrahidrofurano (100 ml) se cargaron en un matraz de 250 ml y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadió lentamente t-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano 191 mL, 1,2 equiv) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla de reacción se mezcló de -5 a +5°C y se verificó que se completaba mediante análisis GC. Después de mezclar durante la noche, no se observó sustancia de partida. Se añadió lentamente agua (140 mL), y la mezcla resultante se extrajo con heptano (150 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó con HCl 6 M a pH = 1-2 (~40 g de HCl) y a continuación se extrajo con tolueno (80 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 20% (2 x 140 mL). La disolución producto en tolueno se utilizó directamente en la siguiente etapa en un plazo de 12 horas (almacenamiento a 0°C).

Ejemplo 2

50 (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)ciclohexanona

El Ejemplo 1 (21 g en forma de una disolución al 18% en tolueno) se cargó en un matraz de 1 L seguido de 2-metiltetrahidrofurano (300 mL). La mezcla de reacción se enfrió a entre 0-5 °C, y se cargó trietilamina (20,67 g, 1,5

equiv) manteniendo una temperatura de reacción entre 0-5°C. Se cargó lentamente cloruro de triisopropilsililo (TIPSC1) (28,9 g, 1,1 equiv), manteniendo una temperatura de reacción entre 0-5 °C. La mezcla de reacción se mezcló a un intervalo de temperatura entre 0-5 °C y se verificó su finalización mediante GC. Se añadió heptano (430 mL), y la temperatura se ajustó a 10°C. Se añadió agua (300 mL), manteniendo una temperatura interna por debajo de 15°C. La mezcla de reacción se mezcló cuidadosamente, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL), NaCl acuoso al 20% (200 mL) y NaCl acuoso al 20% (360 mL). La capa orgánica se destiló hasta aproximadamente 100 mL y se aclaró con tolueno (280 mL). El compuesto del título se almacenó en forma de una disolución en tolueno en el refrigerador. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (s, 6 H) 1,07 (d, J = 5,76 Hz, 14 H) 1,10 (s, 10 H) (con resonancias de disolventes residuales solapantes) 1,23 (dd, J = 14,55, 6,59 Hz, 3 H) 1,26 - 1,29 (m, 2 H) (disolvente residual) 1,64 (t, J = 7,00 Hz, 2 H) 2,06 (s, 1 H), 2,26 - 2,28 (m, 2 H) 2,38 (t, J = 7,00 Hz, 2 H) 7,55 (t, J = 1,92 Hz, 1 H) ppm. Espectro de masas: DCI/ NH₃ M+1 = 311 amu; M + NH₃ = 328 amu.

Ejemplo 3

15 (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona

El Ejemplo 1 (0,5 g, 1 eq), 0,47 ml de trietilamina (1,05 eq) y 5 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezclaron en un matraz de fondo redondo en N₂. Se añadió cloruro de trimetilsililo (0,43 ml, 1,05 eq) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se sofocó con 10 ml de HCl 1 N y 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se aisló y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando heptano al 5% en acetato de etilo.

Ejemplo 3

25 (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trioisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol

Al Ejemplo 2 (26 g, en forma de una disolución en tolueno) se le añadió tetrahidrofurano anhidro (65 mL). La mezcla resultante se enfrió de -5 a 0°C. Un matraz separado se cargó con tetrahidrofurano anhidro (65 mL) y una disolución 1 M de bromuro de (4-clorofenil)magnesio (172 mL, 2,05 equiv). La mezcla de reactivos se enfrió de -5 a 0°C. La mezcla del Ejemplo 2 en tolueno se añadió lentamente al reactivo de Grignard, manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 5°C. La reacción se verificó mediante HPLC y se determinó que se completaba en aproximadamente una hora. La mezcla de reacción se sofocó lentamente con metanol (91 mL), manteniendo una temperatura interna por debajo de 5°C.

35 Ejemplo 4

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído

La disolución del Ejemplo 3 se trató lentamente con HCl 2N (240 mL), manteniendo una temperatura interna por debajo 20°C. El contenido se mezcló a 20°C durante 10-12 horas, y la mezcla se verificó mediante análisis GC. Se cargó acetato de isopropilo (130 mL) en la mezcla de reacción, y las capas se mezclaron y se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (45 mL), NaHCO₃ acuoso al 1% (45 mL), y NaCl acuoso al 20% (2 x 45 mL). La mezcla producto se secó azeotrópicamente a través de un intercambio de disolvente con tolueno (125 g) para obtener una disolución al 32% del compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (s, 6 H) 1,48 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 2,03 (t, J = 1,92 Hz, 2 H) 2,53 - 2,57 (m, J = 6,38, 6,38, 2,20, 2,06 Hz, 2 H) 7,36 (ddd, J = 8,75, 2,54, 2,30 Hz, 2 H) 7,47 (ddd, J = 8,78, 2,54, 2,26 Hz, 2 H) 9,37 (s, 1 H) ppm. Espectro de masas: DCI/ NH₃ M+1 = 248 amu; M+NH₃ = 266 amu.

Ejemplo 4

50 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído

El Ejemplo 9 se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 40 ml de HCl acuoso 6 N. La mezcla se calentó a 65°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se neutralizó a pH~7 con Na₂CO₃ al 18%, se extrajo con éter, y se lavó con NaCl acuoso. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (s, 6 H) 1,48 (t, J = 6,45 Hz, 2 H) 2,03 (t, J = 1,92 Hz, 2 H) 2,53 - 2,57 (m, J = 6,38, 6,38, 2,20, 2,06 Hz, 2 H) 7,36 (ddd, J = 8,75, 2,54, 2,30 Hz, 2 H) 7,47 (ddd, J = 8,78, 2,54, 2,26 Hz, 2 H) 9,37 (s, 1 H) ppm. Espectro de masas: DCI/ NH₃ M+1 = 248 amu; M+NH₃ = 266 amu.

60 Ejemplo 4

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído

El Ejemplo 10 (1,00 eq.), ácido 4-clorofenilborónico (1,11 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (0,99 eq.), acetato de paladio (II) (0,021 eq.), K_2CO_3 (2,45 eq.) y H_2O (10,0 vol.) se añadieron juntos y se mezclaron. La mezcla se desgasificó bajo un ciclo de alto vacío y purgando con nitrógeno durante al menos tres veces y a continuación se templó hasta 45°C. La mezcla de reacción se agitó a 45°C purgando con nitrógeno durante aproximadamente 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (15,0 vol.). La mezcla diluida se extrajo con CH_2Cl_2 (9,0 vol. x 3). Los extractos en CH_2Cl_2 se combinaron y se lavaron con H_2O (9,0 vol. x 3) y después se secaron sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 sólido se separó mediante filtración y se enjuagó con CH_2Cl_2 (5,0 vol.). El producto filtrado y el producto enjuagado se combinaron y se concentraron. RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0,95 (s, 6 H) 1,48 (t, $J = 6,45$ Hz, 2 H) 2,03 (t, $J = 1,92$ Hz, 2 H) 2,53 - 2,57 (m $J = 6,38, 6,38, 2,20, 2,06$ Hz, 2 H) 7,36 (ddd, $J = 8,75, 2,54, 2,30$ Hz, 2 H) 7,47 (ddd, $J = 8,78, 2,54, 2,26$ Hz, 2 H) 9,37 (s, 1 H) ppm. Espectro de masas: DCI/NH_3 $M+1 = 248$ amu; $M+NH_3 = 266$ amu.

Ejemplo 4

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído

El Ejemplo 1 (2,0 g, 1 eq), 2,2 ml de trietilamina (1,2 eq) y 30 ml de tetrahidrofurano anhidro se mezclaron en un matraz de fondo redondo en N_2 , se añadió gota a gota *tert*-butilclorodimetilsilano (2,35 g, 1,2 eq) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron lentamente 28,6 ml de bromuro de 4-clorofenilmagnesio 1 M en tetrahidrofurano. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se sofocó con 90 ml de HCl acuoso 1 N y 90 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se aisló y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando heptano al 5% en acetato de etilo.

Ejemplo 5

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo (14 g) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (23 g) y a continuación con tetrahidrofurano (187 g), se agitó durante 15 minutos, se trató con la disolución en tolueno del Ejemplo 4 (42,1 g, aldehído al 32,5%) a lo largo de 20-30 minutos y se agitó durante 6 horas con desprendimiento de gas hidrógeno. Al cabo de 12 horas, no se detectó sustancia de partida mediante HPLC. Se añadió metil *tert*-butil éter (70 g), y la reacción se sofocó con cloruro de amonio acuoso al 20% (170 g). De nuevo, se desprendió gas hidrógeno. Ambas capas se mezclaron durante 30 minutos y se separaron. El extracto se lavó con agua (135 g), se concentró hasta aproximadamente 115 ml, se diluyó con tetrahidrofurano (125 g), se concentró hasta 115 ml, se cargó con tetrahidrofurano (125 g), se concentró hasta 115 ml, y se cargó con etanol (220 g), ocasionando que se formara un sólido. La suspensión se concentró hasta aproximadamente 70 ml, se cargó con etanol (165 g), y se mezcló durante 2-3 horas (la concentración de licor fue de 3,01 mg/mL) y se filtró. El sólido se lavó con etanol (2×77 g) y se secó en un horno de vacío a 40°C durante 10 horas. Una mezcla del sólido y tetrahidrofurano (41 g) se calentó a 50°C durante 30 minutos, se trató con etanol (146 g), se agitó durante 1 hora, se enfrió a 20°C (la concentración de licor fue de 5,12 mg/mL), y se filtró. El sólido se lavó con etanol (73 g) y se secó en un horno de vacío a 40°C durante 10 horas. Una mezcla del sólido y tetrahidrofurano (37 g) se calentó a 50°C durante 30 minutos, se trató con etanol (133 g), se agitó durante 1 hora, se enfrió a 20°C (la concentración de licor fue de 5,1 mg/mL) y se filtró. El sólido se lavó una vez con etanol (67 g) y se secó en el horno de vacío a 40°C durante 10 horas.

Ejemplo 6

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El 2-metiltetrahidrofurano (20 g) y heptanos (63 g) se agitaron hasta la homogeneidad para su uso como un enjuague producto. El NaCl (48 g) se disolvió en agua (146 g) para su uso en un procedimiento de elaboración. El KH_2PO_4 (40 g) y NaCl (51 g) se disolvieron en agua (291 g) para su uso en el procedimiento de elaboración. Una disolución de NaOH (13 g) se disolvió en agua (113 g), se trató con el Ejemplo 5 y 2-metiltetrahidrofurano (125 g), se agitó durante 30 minutos, se ajustó a 25-30°C, se trató con etanol (81 g), se transfirió a un matraz mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 35°C, se ajustó a $65 \pm 5^\circ C$, se agitó durante al menos 16 horas, hasta que la reacción se completó mediante análisis HPLC (<1% Ejemplo 5), se enfrió a 20°C, y se sedimentó durante aproximadamente 30 minutos. La capa inferior se eliminó después de tomar muestras para someterlas a ensayo para determinar la pérdida de producto. Parte de la disolución de fosfato monobásica (219 g) se transfirió al reactor, y el contenido se mezcló durante 30 minutos y se sedimentó durante 30 minutos. La capa inferior se eliminó después de tomar muestras para someterlas a ensayo para determinar la pérdida de producto después de la determinación del pH. Aproximadamente la mitad de la disolución de NaCl acuoso al 25% en peso (91 g) se cargó en el reactor, y el contenido se agitó durante al menos 15 minutos y se sedimentó durante 15 minutos. La capa inferior se transfirió a los tambores después de tomar muestras para determinar la pérdida de producto, y la disolución de NaCl al 25% en peso restante (alrededor de 97 g) se cargó en el reactor. El contenido se mezcló durante al menos 15 minutos y se

dejo que se sedimentara durante al menos 1 hora. La capa inferior se transfirió a los tambores después de tomar muestras para determinar la pérdida de producto. Se cargó en el reactor 2-metil-tetrahidrofurano (125 g), y el contenido se agitó durante al menos 10 minutos. La disolución producto se transfirió a través de un filtro de nailon al interior del reactor enjuagado utilizando 2-metil-tetrahidrofurano para enjuagar los depósitos (4 g de 2-metil-tetrahidrofurano por depósito) y se destiló a vacío a una temperatura de la camisa de aproximadamente 40°C a aproximadamente 214 ml. Mientras se mantenía el vacío y a un volumen de aproximadamente 214 ml, se añadió 2-metil-tetrahidrofurano (375 g) en porciones para secar azeotrópicamente la disolución de producto. Se tomaron muestras de esta disolución durante la destilación para determinar el contenido de humedad (objetivo <1% de agua). La disolución se concentró a vacío hasta aproximadamente 73 ml, y la temperatura interna se ajustó a aproximadamente 45°C (objetivo: 40°C). El contenido se agitó durante 1 hora, se trató con heptanos (172 g) a lo largo de 30 minutos, y se agitó a aproximadamente 45°C (objetivo: 40°C) durante 2 horas y a aproximadamente 25°C (objetivo: 20°C) durante 2 horas. La suspensión de producto se destiló a vacío hasta 140 ml, y la temperatura interna se ajustó a aproximadamente 25°C (objetivo: 20°C). La mezcla se filtró a vacío, y los licores se reciclaron una vez para enjuagar el matraz. El producto filtrado se enjuagó con una porción de la disolución de heptano/2-metil-tetrahidrofurano (41 g), dejando que el enjuague se sedimentara sobre la torta durante al menos 15 minutos antes de aplicar el vacío. El enjuague se repitió con la disolución de heptano/2-metil-tetrahidrofurano restante (aproximadamente 22 g), dejando de nuevo que el enjuague se sedimentara sobre la torta durante al menos 15 minutos antes de aplicar el vacío. Se tomaron muestras de los licores y de los enjuagues separadamente para los análisis de determinación de la pérdida de producto. El recipiente del filtro se purgó durante al menos 2 horas con nitrógeno, y el producto se transfirió a una secadora y se secó a alto vacío purgando con nitrógeno a menos de o igual a 40°C (objetivo: 35°C), durante al menos 12 horas.

Ejemplo 7

25 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida

Una mezcla de 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((fenil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (8,575 g) (Ejemplo 17), el Ejemplo 6 (6,4 g), 4-dimetilaminopiridina (4,4 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (4,1 g) y diclorometano (80 g) se calentó a 30°C, se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con N,N-dimetiletildiamina (1,1 g), se destiló hasta 30 ml, se trató con agua (5,4 g) y acetato de etilo (97 g), se destiló hasta 65 ml, se trató con agua (5,4 g) y acetato de etilo (97 g), se destiló hasta 80 ml y se trató con ácido acético al 10%/salmuera al 0,75% (182 g) y acetato de etilo (65 g). Las capas se separaron, y el extracto se lavó con ácido acético acuoso al 10%/salmuera al 0,75% (182 g), K₂HPO₄ acuoso al 25% (180 g) y solución tampón de pH 7 (163 g), se concentró hasta 35 ml y se destiló aclarando con acetato de etilo (120 g, 120 g y 60 g) con concentración a 35 ml después de cada adición. El extracto se trató después con acetato de etilo (60 g), y la disolución se diluyó con etanol (71 g) y se filtró a través de un filtro de limpieza de polipropileno de 0,5 µm en un reactor enjuagando con acetato de etilo (20 g). En un reactor separado, se prepararon HCl (2,8 g) en etanol (80 g) y se filtraron a través de un filtro de limpieza separado y se alojaron en el reactor. La filtración de la disolución mediante un filtro de limpieza eliminó las sales fosfato residuales de la extracción final. La disolución se concentró a aproximadamente 150 ml y se mantuvo a ese nivel mientras se llevaba a cabo un aclarado adicional de etanol (160 g), se calentó a 45°C, se trató con semillas (90 mg) en etanol (1 g), se agitó durante 12 horas, se enfrió a 20°C y se agitó durante otras 4 horas. El análisis de los productos filtrados indicó que se había completado la cristalización. La suspensión se filtró, y los sólidos se enjuagaron con etanol (2 x 57 g). Los enjuagues se aplicaron en forma de suspensión sin vacío, (tiempo de contacto 15-25 minutos para cada uno), a continuación se eliminaron mediante filtración a vacío. Se tomaron muestras de las impurezas de torta del filtro húmeda para determinar si sería necesaria una recristalización. Los sólidos se secaron a vacío y en nitrógeno a 50°C durante 3 días. El análisis de la muestra de secado (método de residuos de disolvente GPAS) mostró que se había completado el secado. RMN H¹ (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,08 (s, 5 H) 1,57 (t, J = 6,38 Hz, 2 H) 2,11 (s, 2 H) 2,26 - 2,34 (m, 1 H) 2,40 (t, J = 5,69 Hz, 2 H) 3,18 - 3,27 (m, 4 H) 3,42 (dd, J = 14,48, 4,87 Hz, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,14 (s, 1 H) 6,99 (td, J = 6,07, 2,54 Hz, 3 H) 7,11 - 7,19 (m, 5 H) 7,29 - 7,32 (m, 2 H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 7,76 (d, J = 9,06 Hz, 2 H) 8,07 (dd, J = 9,19, 2,33 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 2,20 Hz, 1 H).

Ejemplo 8

55 2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanona

A 34 ml de HC(OCH₂CH₃)₃ (0,2 mol) a -38°C se le añadió gota a gota una disolución de 31 ml de BF₃(OCH₂CH₃)₂ en 90 ml CH₂Cl₂ (0,24 mol) a lo largo de 15 minutos a aproximadamente -30°C. La mezcla se templó a 0°C y se mezcló durante 10 minutos para formar fluoroborato de dietoxicarbonio. La mezcla se enfrió a -78°C, y se añadieron 12,6 g de dimetilciclohexanona en 40 ml de CH₂Cl₂ (0,1 moles), seguido de adición gota a gota de 52 ml de N,N-diisopropiletilamina (0,3 mol) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 horas. La reacción fría se sofocó en 1000 g de NaHCO₃ acuoso al 6,5%, se añadió diclorometano (250 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Los extractos orgánicos se lavaron con 400 g de H₂SO₄ acuoso frío al 1% y a

continuación con 400 g de agua fría. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y el producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. GCMS: 183(ms/z).

Ejemplo 9

1-(4-clorofenil)-2-(dietoximetil)-4,4-dimetilciclohexanol

El Ejemplo 8 se disolvió en 200 ml de tetrahidrofurano, se enfrió a -78°C , y se añadieron 195 ml bromuro de clorofenilmagnesio 1M (0,2 moles) a lo largo de 25 minutos. La mezcla se mezcló a aproximadamente -20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se sofocó con 200 g de NH_4Cl acuoso al 20% a aproximadamente -7°C , se extrajo con 400 ml de acetato de etilo, a continuación se lavó con NH_4Cl acuoso al 20%, NaHCO_3 acuoso al 5%, y NaCl acuoso al 25%. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 10

2-cloro-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

Una disolución de N,N-dimetilformamida (1,37 eq.) en CH_2Cl_2 (1,5 vol.) se enfrió a 0°C y a continuación se añadió POCl_3 (1,25 eq.) lentamente a la disolución de N,N-dimetilformamida a menos de 25°C . Se dejó que la disolución resultante se templara a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una disolución de 4,4-dimetilciclohexanona (1,00 eq.) en CH_2Cl_2 (1,4 vol.) a la disolución anterior a menos de 30°C , y a continuación la mezcla de reacción se agitó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó en una disolución de acetato de sodio al 10% refrigerada (30,0 vol.) a menos de 15°C , seguido de un enjuague con CH_2Cl_2 (4,6 vol.). La mezcla sofocada se agitó a la vez que se permitía que se templara a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo a continuación con CH_2Cl_2 (7,6 vol. x 3). La capa orgánica y los extractos en CH_2Cl_2 se combinaron y se concentraron para proporcionar una disolución y la disolución se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,1 (1H, s, CHO) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,1 (1H, s, CHO), 2,61-2,57 (2H, m), 2,09 (2H, s), 1,54-1,51 (2H, m), 0,95 (6H, s).

Ejemplo 11

cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo

El compuesto del título fue adquirido comercialmente de Sigma-Aldrich.

Ejemplo 12

fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo

Un matraz de fondo redondo de 100 L equipado con un agitador de hélice, una entrada de nitrógeno, una sonda de temperatura y un baño de hielo se cargó con cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (50 g) y tetrahidrofurano (220 g). La disolución se enfrió por debajo de -5°C con un baño de hielo. Se añadió lentamente al reactor fluoruro de tetrabutilamonio (270 mL de una disolución en tetrahidrofurano 1M). La temperatura interna se mantuvo por debajo de 8°C . Una vez completada la adición, la HPLC mostró que se había completado la reacción. La reacción se sofocó añadiendo lentamente 250 g de agua. A continuación se añadieron 430 g de tolueno a la mezcla de reacción. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 250 g de agua dos veces. La capa orgánica se destiló a vacío con la temperatura del baño a 48°C . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01-7,96 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H).

Ejemplo 13

1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno

La disolución del Ejemplo 12 (44,3 g) en una disolución de 450 ml se añadió a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador de hélice, una entrada de nitrógeno, un baño de agua fría y una sonda de temperatura. Ésta se enfrió por debajo de 12°C . Se añadió $\text{((CH}_3)_2\text{N)}_3\text{S}^+\text{(F}_2\text{Si(CH}_3)_3\text{)}^-$, también conocido como TASF (6,1 g), en una porción. Se cargó lentamente reactivo de Ruppert (370 g, CH_3SiCF_3) en la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 23°C . La reacción se completó después de la adición. Se añadió agua (220 g) para sofocar la reacción, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con 220 g de agua. La disolución orgánica se destiló a vacío con la temperatura del baño a 50°C . Se añadieron heptanos (500 g) al residuo, y la mezcla se separó mediante destilación hasta que se eliminó el disolvente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01-8,05 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,36-7,39 (m 1H).

Ejemplo 13

1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno

5 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L equipado con una varilla agitadora magnética y un termopar de tipo J se cargó con trifluorometanosulfonato de sodio (9,29 g, 59,5 mmoles), tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio (18,5 g, 45,8 mmoles) (J. Org. Chem. 2008, 73, 4602) y óxido de cobre(I) (0,131 g, 0,92 mmoles). El matraz se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se desgasificó con N,N-dimetilformamida (225 mL), se añadió al matraz y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno positiva. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con 500 mL de acetato de isopropilo y se transfirió a un embudo separador de 2 L. La capa orgánica se lavó con 500 mL de una disolución acuosa al 5% de K₂CO₃. La capa orgánica se lavó con agua (500 mL x 2) seguido de un lavado con 250 mL de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título. El producto se purificó adicionalmente mediante destilación. RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (t, J = 7,3, 1H), 7,85 (dd, J = 7,5, 13,2, 1H), 7,45 (t, J = 7,7, 1H), 7,36 (t, J = 9,1, 1H). RMN F¹⁹ (470 MHz, CDCl₃) δ 77,4 (d, J = 9,4, 3F), d 102,7 (m, 1F). HPLC: Zorbax SB-C18 4,6 x 150 mm, 3,5 μm, método: 90% de H₃PO₄ al 0,1% y 10% de CH₃CN, con aumento escalonado hasta CH₃CN 90% a lo largo de 7 minutos, mantenido durante 3 minutos, con aumento escalonado a CH₃CN al 10% a lo largo de 1 minuto; pico a 6,58 minutos.

Ejemplo 13

25 El 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno – triflato de mesitil-2-fluorofenil yodonio (Sanford M et al. JACS, 2005, 127, 7330, y Widdowson, D. et al. Tetrahedron Letters 2000, 41, 5393,) (0,1 g, 0,204 mmoles), trifluorometanosulfonato de sodio (0,035 g, 0,224 mmoles) y óxido de cobre(I) (2,92 mg, 0,020 mmoles) se pesaron en un reactor equipado con una varilla agitadora magnética. Se añadió N,N-dimetilformamida (1 mL), el reactor se tapó y se calentó a 25°C durante 24 horas. El análisis HPLC de la mezcla de reacción bruta indicó la formación del compuesto del título.

Ejemplo 14

cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo

35 El Ejemplo 13 (80 g) se cargó en un reactor equipado con un agitador de hélice, una entrada de nitrógeno, un condensador, un depurador, una sonda de temperatura y un baño de calentamiento. Se añadió lentamente ácido clorosulfónico (307 g) a través de un embudo adicional. La mezcla se calentó a continuación a 120°C y se mantuvo durante 22 horas a 120°C. La mezcla se enfrió por debajo de la temperatura ambiente. Se añadió cloruro de tionilo (118 g) a la mezcla de reacción en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas. Se extrajo una muestra y la HPLC mostró que se había completado la reacción quedando 1,1% del ácido sulfónico. El acetato de isopropilo (775 g) se enfrió por debajo de -50°C. Se cargó agua (600 g) en la disolución de acetato de isopropilo. La mezcla de reacción se transfirió lentamente a la mezcla de acetato de isopropilo/hielo a través de un embudo adicional. La temperatura interna se aumentó a 0,8°C durante la adición. La mezcla de reacción fría se templó a 15°C y las capas se separaron. La capa orgánica se utilizó en la siguiente etapa sin aislamiento (Ejemplo 15).

Ejemplo 15

4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida

50 La disolución del Ejemplo 14 se cargó en un matraz equipado con un agitador de hélice, una entrada de nitrógeno, una sonda de temperatura y un baño refrigerante. La disolución se enfrió por debajo de -50°C utilizando un baño de acetona/hielo seco. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción una disolución de hidróxido de amonio (238 g) a través de un embudo adicional. La temperatura interna se mantuvo a aproximadamente -40°C. La HPLC mostró que se había completado la reacción. La disolución se enfrió por debajo de -60°C. Se añadió HCl 6 N (600 g) a la mezcla de reacción lentamente para mantener una temperatura inferior a -35°C. La mezcla se templó a temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con 375 g de HCl 4 N. La capa orgánica se separó mediante destilación a vacío con una temperatura del baño de 40 a 50°C. Se añadió tolueno (700 g) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se filtró y se lavó con tolueno para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 16

(1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina

El compuesto del título se puede preparar como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 7.390.799 B2.

Ejemplo 17

5

4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida

El compuesto del título se puede preparar como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 7.390.799 B2.

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para elaborar N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:
- 5 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y un primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 10 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y una tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y
- 15 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y un primer reactivo de acoplamiento con o sin una cuarta base y con o sin un reactivo de acoplamiento auxiliar, y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.
2. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende:
- 20 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sillo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;
- 25 (c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y
- (d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- 30 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y el primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- 35 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y la tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y
- (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, el primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; el primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.
- 40
3. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende:
- 45 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;
- (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sillo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;
- 50 (c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y
- (d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;
- 55 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y el primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;
- (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y la
- 60 tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;
- (m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonyl, y una primera fuente de fluoruro para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonyl;

(n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y una segunda fuente de fluoruro para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, y una primera fuente de NH_3 para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, el primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; el primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, un formiato de alquilo y una primera base para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

(b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, una segunda base y un primer reactivo con grupo protector éter de sililo para proporcionar una primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y aislar o no aislar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida;

(c) hacer reaccionar la primera (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona protegida y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y aislar o no aislar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido; y

(d) hacer reaccionar el primer (2E)-1-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanol protegido y un primer ácido para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y el primer agente reductor y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

(f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo y la tercera base acuosa, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;

(r) hacer reaccionar un primer trifluorometanosulfonato metálico, una primera fuente de fluoruro de arilo, y un primer catalizador para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, y una primera fuente de NH_3 para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

(q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y una sexta base para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

(g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, el primer reactivo de acoplamiento, y, opcionalmente; el primer reactivo de acoplamiento auxiliar y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende:

(a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

(b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina, y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-

(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

5 (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol;

10 (d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

15 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

20 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y

25 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida.

6. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende:

30 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

35 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetileno)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

40 (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol;

45 (d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

50 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

55 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;

(m) hacer reaccionar cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo, y fluoruro de tetra-n-butilamonio para proporcionar fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo y aislar o no aislar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo;

60 (n) hacer reaccionar el fluoruro de 2-fluorobencenosulfonilo, reactivo de Ruppert (CH_3SiCF_3), y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno;

(o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

5 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

10 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

7. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende:

15 (a) hacer reaccionar 4,4-dimetilciclohexanona, formiato de etilo y terc-butóxido de potasio para proporcionar (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona;

20 (b) hacer reaccionar la (2E)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohexanona, trietilamina y trimetilclorosilano, terc-butilclorodimetilsilano, o triisopropilclorosilano para proporcionar (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y aislar o no aislar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona;

25 (c) hacer reaccionar la (2E)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona y bromuro de 4-clorofenilmagnesio para proporcionar ((2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol; y aislar o no aislar el (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-

30 dimetilciclohexanol; (d) hacer reaccionar (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((triosopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, (2E)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanol, o (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-1-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexanol y ácido clorhídrico para proporcionar 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído y aislar o no aislar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído;

35 (e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

40 (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico;

(r) hacer reaccionar trifluorometanosulfonato de sodio, tetrafluoroborato de bis-(2-fluorofenil)yodonio y óxido de cobre(I) para proporcionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno y aislar o no aislar el 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno;

45 (o) hacer reaccionar 1-fluoro-2-((trifluorometil)sulfonyl)benzeno, y ácido clorosulfónico para proporcionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo y aislar o no aislar el cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo;

(p) hacer reaccionar cloruro de 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonilo, e hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida;

50 (q) hacer reaccionar 4-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, (1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propilamina y trietilamina para proporcionar 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida y aislar o no aislar la 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida; y

55 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida, y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida.

60 8. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende:

(e) hacer reaccionar el 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído, 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo y triacetoxiborohidruro de sodio y aislar o no aislar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo;

- (f) hacer reaccionar el 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo e hidróxido de sodio acuoso, y aislar o no aislar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico; y
- 5 (g) hacer reaccionar el ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico, 4-(((1R)-3-morfolin-4-il-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina y aislar o no aislar la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanyl)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida.
- 10 9. A compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado del grupo que consiste en (2E)-4,4-dimetil-2-(((trioisopropilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, (2E)-4,4-dimetil-2-(((trimetilsilil)oxi)metileno)ciclohexanona, y (2E)-2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metileno)-4,4-dimetilciclohexanona.
- 15 10. El compuesto 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-eno-1-carbaldehído o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.