

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 923**

51 Int. Cl.:

C07C 41/28	(2006.01)	C07C 227/16	(2006.01)
C07C 41/30	(2006.01)	C07C 227/18	(2006.01)
C07C 43/225	(2006.01)	C07C 229/34	(2006.01)
C07C 43/23	(2006.01)	C07D 215/56	(2006.01)
C07C 51/367	(2006.01)	C07D 233/54	(2006.01)
C07C 51/377	(2006.01)	C07D 233/60	(2006.01)
C07C 65/24	(2006.01)		
C07C 67/18	(2006.01)		
C07C 67/343	(2006.01)		
C07C 69/738	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2007** **E 07842242 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015** **EP 2069280**

54 Título: **Proceso e intermedios para preparar inhibidores de la integrasa del VIH**

30 Prioridad:

12.09.2006 US 844020 P
07.03.2007 US 905365 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404, US

72 Inventor/es:

DOWDY, ERIC;
CHEN, XI y
PFEIFFER, STEVEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 536 923 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

Proceso e intermedios para preparar inhibidores de la integrasa del VIH

5 **Antecedentes de la invención**

La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2004/046115 proporciona determinados compuestos de 4-oxoquinolona que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH. Se ha notificado que los compuestos son útiles como agentes anti-VIH.

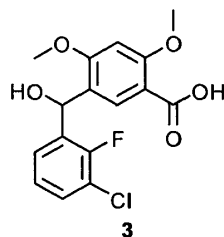
10 La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508 proporciona determinadas formas cristalinas específicas de uno de estos compuestos de 4-oxoquinolona, ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico. Se ha notificado que las formas cristalinas específicas tienen mejor estabilidad física y química en comparación con otras formas físicas del compuesto.

20 Actualmente existe la necesidad de mejores métodos para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona notificados en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508. En particular, existe la necesidad de nuevos métodos sintéticos que son más simples o menos caros de llevar a cabo, que proporcionan un mayor rendimiento o que eliminan el uso de reactivos tóxicos o caros.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona nuevos procesos sintéticos e intermedios sintéticos que son útiles para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona notificados en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2004/046115 y en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508.

De acuerdo con lo anterior, en una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula **3**:

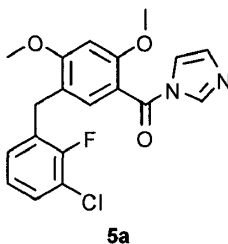


30

o una sal del mismo.

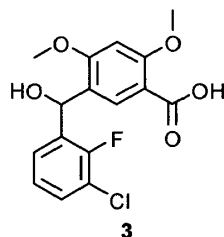
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula **5a**:

35

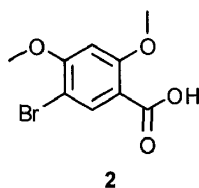


o una sal del mismo.

40 En otra realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula **3**:

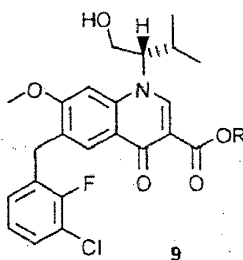


o una sal del mismo que comprende convertir un correspondiente compuesto de fórmula 2:

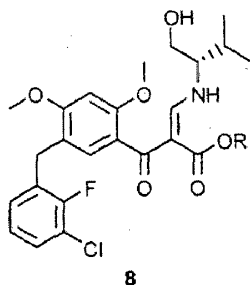


5 o una sal del mismo en el compuesto de fórmula 3 o la sal del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 9:



10 en la que R es alquilo C₁-C₆, que comprende ciclar un correspondiente compuesto de fórmula 8:



15 La invención también proporciona otros procesos sintéticos e intermedios sintéticos divulgados en el presente documento que son útiles para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona.

Descripción detallada

20 Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa lo contrario: halo es flúor, cloro, bromo o yodo. Alquilo indica grupos tanto lineales como ramificados, pero la referencia a un radical individual tal como propilo solo abarca el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como isopropilo.

25 Los expertos en la técnica se apreciará que puede existir un compuesto que tiene un centro quiral y aislarse en formas ópticamente activa y racémica. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca procesos para preparar cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica o estereoisomérica o mezclas de las mismas, de un compuesto descrito en el presente documento, siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

35 Los valores específicos y preferidos indicados más adelante para radicales, sustituyentes e intervalos son únicamente para fines ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, alquilo C₁-C₆ puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo o hexilo.

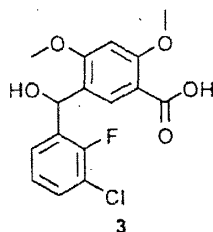
40 Un valor específico para R_a es metilo.

Un valor específico para R_b es metilo.

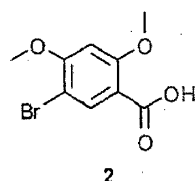
Un valor específico para R_c es 1-imidazolilo.

Un valor específico para R es etilo.

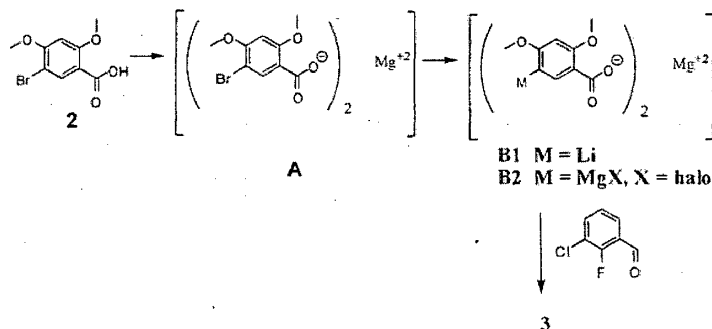
- 5 En una realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula **3**:



- 10 o una sal del mismo que comprende convertir un correspondiente compuesto de fórmula **2**:



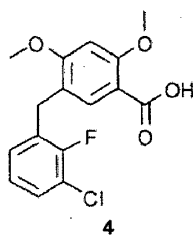
- 15 o una sal del mismo en el compuesto de fórmula **3** o la sal del mismo. Como se ilustra más adelante, la reacción puede llevarse a cabo convenientemente combinando el compuesto **2** con un disolvente aprótico polar (por ejemplo, tetrahidrofurano) y enfriando la mezcla por debajo de la temperatura ambiente (por ejemplo, hasta -20 °C).



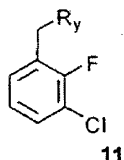
- 20 Esta mezcla se puede tratar con un primer reactivo organometálico (por ejemplo, un dialquilmagnesio, dialquiliinc, un haluro de alquilmagnesio, un trialquilaluminio o un reactivo de hidruro metálico) para formar una sal carboxilato. Por ejemplo, la mezcla se puede tratar con 0,5 equivalentes de dibutilmagnesio o butiletilmagnesio o aproximadamente un equivalente del aducto de butiletilmagnesio-butanol, para dar el Compuesto **A**. La mezcla resultante se puede combinar con un segundo reactivo organometálico (por ejemplo, un haluro de alquillitio o alquilmagnesio) para formar un compuesto organometálico (Compuesto **B1** o **B2**). Normalmente, esto se realiza a una temperatura reducida para afectar al intercambio metal/halógeno. Por ejemplo, la mezcla resultante se puede combinar con 1,2 - 2,2 equivalentes de un alquillitio (por ejemplo, 1,8 equivalentes de *n*-butillitio o *terc*-butillitio) a -50 ± 50 °C, para dar un compuesto de organo-litio (Compuesto **B1**). En una realización de la invención, la reacción de intercambio metal/halógeno se puede llevar a cabo a una temperatura de -20 ± 20 °C. El progreso de la reacción de intercambio metal/halógeno se puede vigilar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). Tras la finalización de la reacción se puede añadir 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,3 equivalentes). El progreso de la reacción de adición se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). El compuesto **3** se puede aislar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización). Este método evita cualquier problema de contaminación y los costes asociados con el uso de otros reactivos (por ejemplo, metales de transición tales como reactivos de paladio).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula **2** o una sal del mismo se preparan mediante bromación de ácido 2,4-dimetoxibenzoico. La reacción se puede llevar a cabo usando condiciones de bromación estándar.

- 40 En una realización de la invención, un compuesto de fórmula **3** o una sal del mismo se convierten en un compuesto de fórmula **4**:

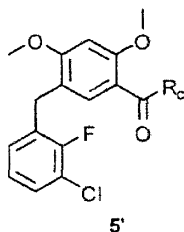


- o una sal del mismo. De 1 a 5 equivalentes de hidruro de un agente reductor de silano (por ejemplo, fenildimetilsilano, polimetilhidroxisiloxano o clorodimetilsilano, o un trialquilsilano tal como trietilsilano) se combinan con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido triflúico o ácido acético). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente usando de 1,2 a 2,0 equivalentes de hidruro de trietilsilano y de 5 a 10 equivalentes de ácido trifluoroacético. A esta mezcla se añade el compuesto **3** o una sal del mismo. El compuesto **3** o una sal del mismo pueden añadirse convenientemente a la mezcla a una temperatura reducida, por ejemplo a $0 \pm 10^\circ\text{C}$. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). Tras la finalización de la reacción, el compuesto **4** o una sal del mismo se puede aislar usando cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización). El Compuesto **4** o una sal del mismo también se pueden preparar añadiendo ácido trifluoroacético al Compuesto **3** en un disolvente adecuado y, después, añadiendo un agente reductor de silano para proporcionar el Compuesto **4**.
- Como alternativa, el Compuesto **4** o una sal del mismo se pueden preparar formando un compuesto organometálico correspondiente a partir del Compuesto **2** y haciendo reaccionar el compuesto organometálico con el Compuesto **11**:

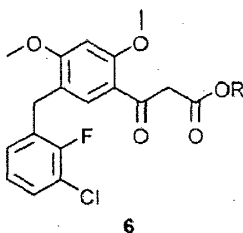


- en el que R_y es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, un triflato, mesilato, tosilato o brosilato).

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula **4** o una sal del mismo se convierten en un compuesto de fórmula **5'**:

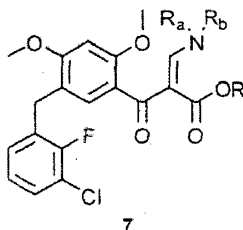


- o una sal del mismo, en el que R_c es un grupo saliente. El grupo funcional de ácido carboxílico del Compuesto **4** se puede convertir en una especie activada, por ejemplo un cloruro ácido o una acilimidazolida (Compuesto **5'**) mediante el tratamiento con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro cianúrico o 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno o tetrahidrofurano). Cualquier grupo saliente R_c adecuado se puede incorporar en la molécula, siempre que el compuesto de fórmula **5'** se puede convertir después en un compuesto de fórmula **6**. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente usando 1 equivalentes de 1,1'-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano.
- En otra realización de la invención, un compuesto de fórmula **5'** o una sal del mismo se puede convertir en un compuesto de fórmula **6**:



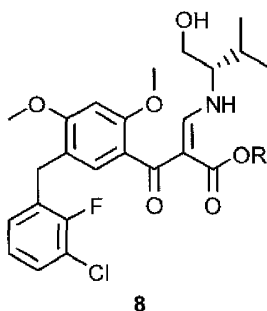
o una sal del mismo, en el que R es alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, un compuesto de fórmula 5' se puede combinar con de aproximadamente 1 a 5 equivalentes de una sal de malonato de monoalquilo y de 1 a 5 equivalentes de una sal de magnesio en un disolvente adecuado. Convenientemente, un compuesto de fórmula 5' se puede combinar con 1,7 equivalentes de malonato de monoetilpotasio y 1,5 equivalentes de cloruro de magnesio. Una base adecuada, por ejemplo trietilamina o imidazol, se puede añadir a la reacción. La reacción se puede llevar de forma conveniente a una temperatura elevada (por ejemplo, 100 ± 50 °C) y monitorizar para finalizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). Tras la finalización de la reacción, el compuesto 6 se puede aislar usando cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización).

- 10 En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula 6' o una sal del mismo se puede convertir en un correspondiente compuesto de fórmula 7:



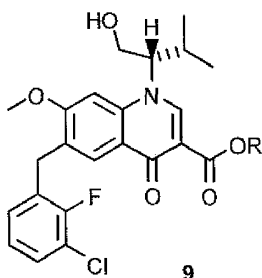
- 15 en el que R_a y R_b son cada uno de forma independiente alquilo C₁-C₆; y R es alquilo C₁-C₆. El Compuesto 6 se puede convertir en un análogo de alquilideno activado, tal como el Compuesto 7, mediante tratamiento con un donante de grupos formiato tal como dimetilformamida dialquilacetal (por ejemplo, dimetilformamida dimetilacetal) o un trialquilortoformiato. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada (por ejemplo, 100 ± 50 °C). Esta reacción se puede acelerar mediante la adición de un catalizador ácido, tal como, por ejemplo, un ácido alcanoico, un ácido benzoico, un ácido sulfónico o un ácido mineral. Convenientemente se pueden usar 500 ppm de ácido acético al 1 %. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). El compuesto 7 se puede aislar o se puede usar directamente para preparar un compuesto de fórmula 8 como se describe más adelante.

- 25 En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula 7 se puede convertir en un correspondiente compuesto de fórmula 8:

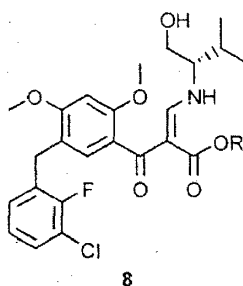


- 30 en la que R es alquilo C₁-C₆. El Compuesto 7 se puede combinar con (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (S-Valinol, 1,1 equivalentes) para proporcionar el compuesto 8. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). El compuesto de fórmula 8 se puede aislar o usar directamente para preparar un compuesto de fórmula 9 como se describe más adelante.

- 35 En otra realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 9:

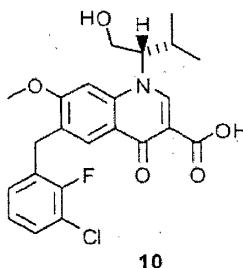


en la que R es alquilo C₁-C₆, que comprende ciclar un correspondiente compuesto de fórmula 8:



El compuesto **8** se puede ciclar para proporcionar el compuesto **9** mediante tratamiento con un reactivo de sililación (por ejemplo, *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida o hexametildisilazano). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona o acetonitrilo). Se puede añadir una sal (por ejemplo, cloruro potásico, cloruro de litio, cloruro sódico o cloruro de magnesio) para acelerar la reacción. Normalmente se añaden 0,5 equivalentes de una sal, tal como cloruro potásico. La reacción se puede realizar a temperatura elevada (por ejemplo, una temperatura de 100 ± 20 °C) en caso necesario para obtener un tiempo de reacción conveniente. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). Durante el procesamiento se puede usar un ácido para hidrolizar cualquier éter de sililo que se forme debido a la reacción del reactivo de sililación con el resto alcohol del compuesto **8**. Los ácidos típicos incluyen ácidos minerales, ácidos sulfónicos o ácidos alcanoicos. Un ácido específico que se puede usar es ácido clorhídrico acuoso. Tras la finalización de la hidrólisis, el compuesto **9** se puede aislar mediante cualquier método adecuado (por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización). En la conversión anterior, el reactivo de sililación protege de forma transitoria el alcohol y después se elimina. Esto elimina la necesidad de etapas de protección y desprotección separadas, lo que aumenta la eficiencia de la conversión.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula **9** se convierte en un compuesto de fórmula **10**:



El compuesto **9** se puede convertir en el compuesto **10** mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio). Por ejemplo, convenientemente se pueden usar 1,3 equivalentes de hidróxido potásico. Esta reacción se puede realizar en cualquier disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol, etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos. El disolvente también puede incluir agua. Convenientemente se puede usar una mezcla de isopropanol y agua. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). La sal carboxilato formada inicialmente se puede neutralizar mediante tratamiento con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético). Por ejemplo, convenientemente se pueden usar 1,5 equivalentes de ácido acético. Tras la neutralización, el compuesto **10** se puede aislar usando cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización).

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula **10** se puede cristalizar añadiendo un cristal de semilla a una solución que comprende el compuesto de fórmula **10**. La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508 proporciona determinadas formas cristalinas específicas de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico, en particular véanse las páginas 12 - 62 en la misma. Las formas cristalinas específicas se identifican en dicho documento como Forma Cristalina II y Forma Cristalina III. La Forma Cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción característicos a ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 6,56, 13,20, 19,86, 20,84, 21,22 y 25,22 como se ha medido mediante un difractómetro de rayos X de polvo. La Forma Cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción característicos a ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 8,54, 14,02, 15,68, 17,06, 17,24, 24,16 y 25,74 como se ha medido mediante un difractómetro de rayos X de polvo. La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508 también describe cómo preparar una forma cristalina de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico que tiene una temperatura de inicio extrapolada de 162,1 °C, así como cómo preparar un cristal de semilla que tenga una pureza del cristal no inferior al 70 %. De acuerdo con lo anterior, los cristales semilla de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-

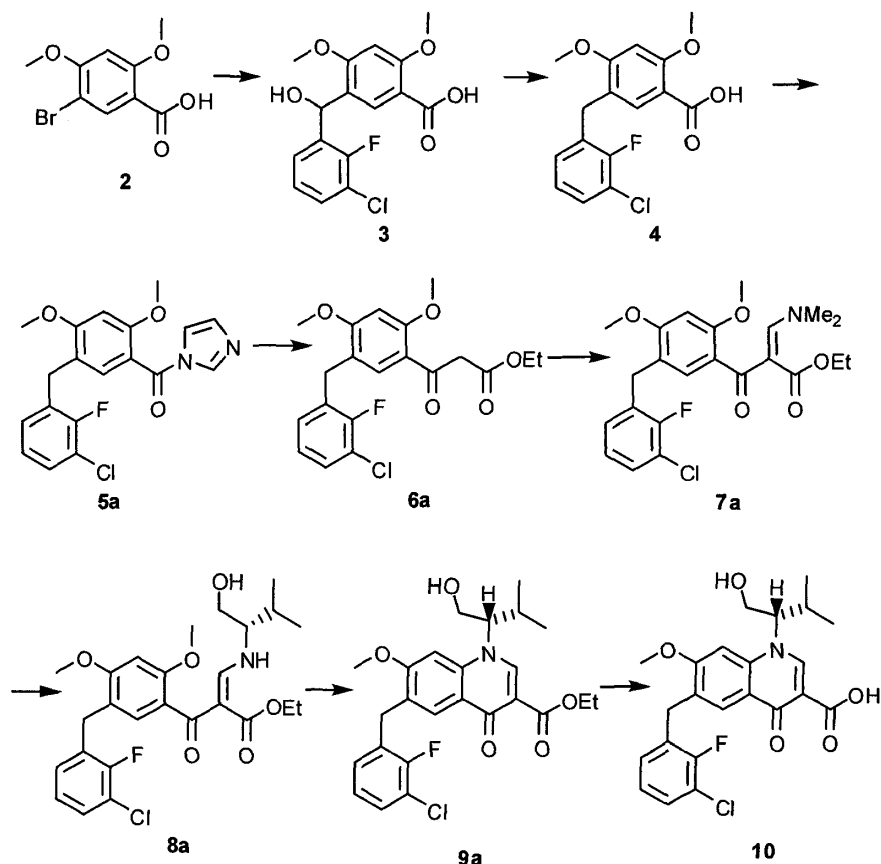
carboxílico pueden prepararse opcionalmente como se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508. De forma ventajosa, el proceso ilustrado en el Esquema 1 siguiente proporciona una mezcla bruta del Compuesto **10** que se puede cristalizar directamente para proporcionar la forma cristalina III sin purificación adicional (por ejemplo, sin la formación anterior de otro polimorfo tal como la forma cristalina II o sin otra forma de purificación previa), véase el Ejemplo 6 a continuación.

En los casos en los que los compuestos identificados en el presente documento son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácidos o bases estables, la invención también proporciona sales de dichos compuestos. Dichas sales pueden ser útiles como intermediarios, por ejemplo para purificar dichos compuestos. Los ejemplos de sales útiles incluyen sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos, por ejemplo tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluidas las sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto lo bastante básico, como una amina, con un ácido adecuado, dando un anión. También se pueden preparar sales de metales alcalino (por ejemplo sodio, potasio o litio) o sales de ácidos carboxílicos de metales alcalino térreos (por ejemplo calcio o magnesio).

A continuación, se ilustrará la invención mediante los ejemplos siguientes. Un inhibidor de la integrasa de fórmula **10** se puede preparar como se ilustra en el siguiente Esquema 1.

ESQUEMA 1



Ejemplo 1: Preparación del compuesto 3

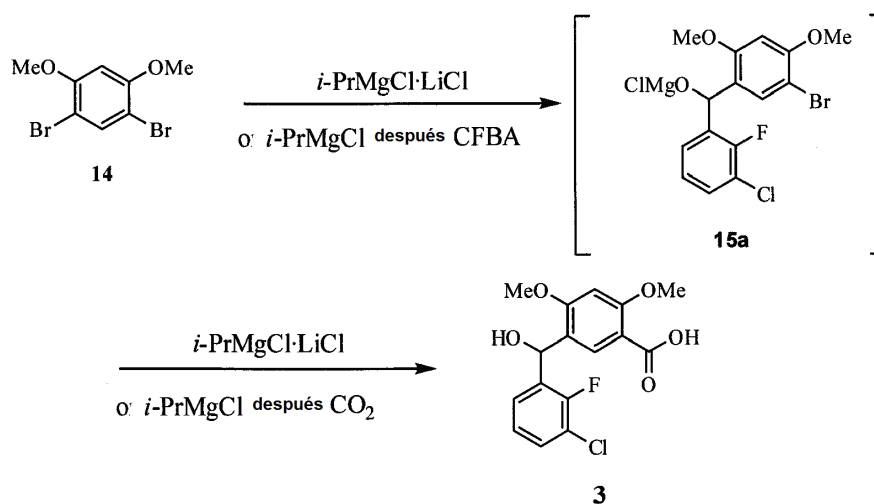
El compuesto **2** (10 g) se combinó con 192 ml de THF y se enfrió hasta -20 °C. La mezcla se trató sucesivamente con 21 ml de una solución 1 M de dibutilmagnesio en heptano y 19,2 ml de una solución 2,5 M de *n*-butillitio en hexano al tiempo que se mantiene la temperatura a -20 °C. Se añadió 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (7,3 g) y la mezcla se dejó calentar hasta 0 °C. Después de 2 horas a dicha temperatura, la reacción se inactivó mediante la adición de 55 ml de ácido clorhídrico 2 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con 92 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 92 ml de cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se concentró y el producto se precipitó mediante la adición de 200 ml de heptano. La suspensión espesa se filtró y el producto se secó al aire, dando el Compuesto **3**: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H),

7,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Como alternativa, el compuesto **3** se puede preparar del siguiente modo.

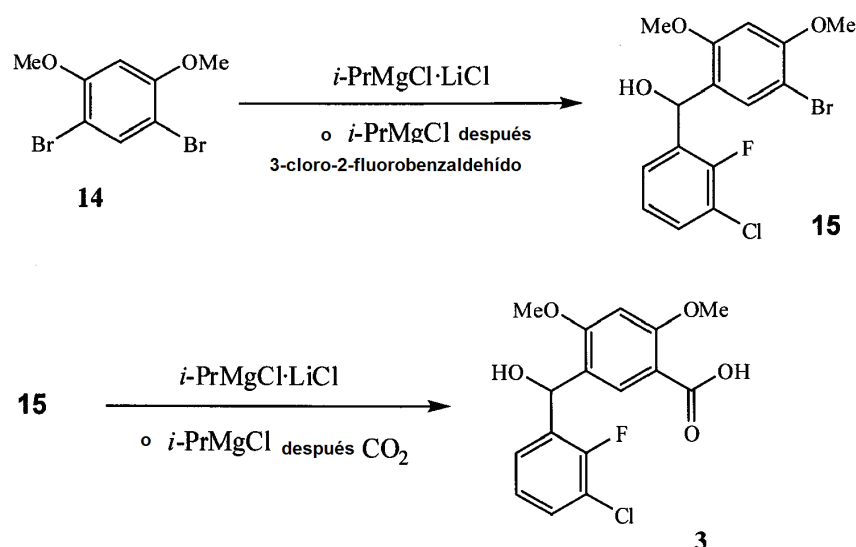
El compuesto **2** (20 g) se combinó con 300 ml de THF y se enfrió hasta -20°C . La mezcla se trató sucesivamente con 75,93 g ml de una solución del aducto de butiletilmagnesio-butanol (BEM-B) en heptano y 35,08 g de una solución al 28 % en peso de *t*-butil litio en heptano al tiempo que se mantiene la temperatura a -20°C . Se añadió 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (15,80 g) y la mezcla se dejó calentar hasta 0°C . Después de 2 horas a dicha temperatura, la reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el producto se precipitó mediante la adición de MTBE. La suspensión espesa se filtró y el producto se secó al aire, dando el Compuesto **3** (18,00 g; rendimiento del 69,1 %): RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,15 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

El compuesto **3** también se puede preparar como se ilustra con el esquema siguiente.



El compuesto **14** (10 g) se combinó con 28 ml de THF y 9 ml de bisdimetilaminoetiléter antes de enfriar hasta 0°C . Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (22,9 ml de una solución 2,07 M en THF) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio adicional (5 ml) para mejorar la conversión antes de añadir 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (4,4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron 38,6 g de una solución de THF al 14 % en peso del complejo de cloruro de litio-cloruro de isopropilmagnesio. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se introdujeron burbujas de CO_2 en la mezcla de reacción. Cuando la conversión se hubo completado, la reacción se inactivó hasta un pH <3 con ácido clorhídrico 2 M. Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se concentró y el producto se precipitó mediante la adición de MTBE. La suspensión espesa se filtró y el producto se secó al aire, dando el Compuesto **3**: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,15 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

El compuesto **3** también se puede preparar como se ilustra con el esquema siguiente.



Ejemplo 2: Preparación del Compuesto 4.

Se añadió trietilsilano (6,83 g) a ácido trifluoroacético (33,13 g) que se había enfriado previamente en un baño de hielo. El compuesto **3** (10 g) se añadió a la mezcla manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Después de agitar durante 2 horas se añadió MTBE para precipitar el producto. La suspensión espesa se filtró y el producto se lavó con MTBE adicional. Después de secar se aislaron 9,12 g del Compuesto **4**. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,11 (s a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,87 - 3,84 (m, 8H).

Como alternativa, el Compuesto **4** se puede preparar del siguiente modo.

Se añadió trietilsilano (7,50 g) a ácido trifluoroacético (49,02 g) que se había enfriado previamente en un baño de hielo. El compuesto **3** (14,65 g) se añadió a la mezcla manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Después de agitar durante 1 hora se añadió una solución de 17,63 g de acetato sódico en 147 ml de metanol. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas, después se enfrió hasta 0 °C. La suspensión espesa se filtró y el producto se lavó con metanol adicional. Después de secar se aislaron 12,3 g del Compuesto **4** (rendimiento del 89,7 %): RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,11 (s a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,87 - 3,84 (m, 8H).

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto 5a.

Imidazol (0,42 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (5,49 g) se suspendieron en 30 ml de THF a temperatura ambiente. El Compuesto **4** (10 g) se añadió en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la HPLC indicó que la reacción se había completado. La suspensión espesa resultante se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE. Los sólidos se secaron para dar el Compuesto **5a**: RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 4: Preparación del Compuesto 6a.

Imidazol (0,42 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (5,49 g) se suspendieron en 30 ml de THF a temperatura ambiente. El Compuesto **4** (10 g) se añadió en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas para formar una suspensión espesa del compuesto **5a**. En un matraz separado se suspendieron 8,91 g de monoetilmalonato potásico en 40 ml de THF. Se añadió cloruro de magnesio (4,40 g) y la suspensión espesa resultante se calentó hasta 55 °C durante 90 minutos. La suspensión espesa del Compuesto **5a** se transfirió a la mezcla de cloruro de magnesio/monoetilmalonato potásico y se agitó a 55 °C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición gota a gota de 80 ml de H_3PO_4 acuoso al 28 % en peso. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con soluciones acuosas de NaHSO_4 , KHCO_3 y NaCl . La fase orgánica se concentró hasta un aceite y después se coevaporó con etanol. El sólido resultante se disolvió en 30 ml de etanol y 6 ml de agua. El compuesto **6a** se cristalizó mediante enfriamiento. El sólido se aisló mediante filtración y el producto se lavó con etanol acuoso. Después de secar se obtuvo el compuesto **6a**. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,06 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 8H), 3,81 (s, 2H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Como alternativa, el Compuesto **6a** se puede preparar del siguiente modo.

El carbonildiimidazol (10,99 g) se suspendió en 60 ml de THF a temperatura ambiente. El Compuesto **4** (20 g) se añadió en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para formar una suspensión espesa del compuesto **5a**. En un matraz separado se suspendieron 15,72 g de monoetilmalonato potásico en 100 ml de THF. Se añadió cloruro de magnesio (6,45 g) y la suspensión espesa resultante se calentó hasta 55 °C durante 5 horas. La suspensión espesa del Compuesto **5a** se transfirió a la mezcla de cloruro de magnesio/monoetilmalonato potásico y se agitó a 55 °C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó sobre 120 ml de H₃PO₄ acuoso al 28 % en peso. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con soluciones acuosas de KHCO₃ y NaCl. La fase orgánica se concentró hasta un aceite y después se coevaporó con etanol. El sólido resultante se disolvió en 100 ml de etanol y 12 ml de agua. El compuesto **6a** se cristalizó mediante enfriamiento. El sólido se aisló mediante filtración y el producto se lavó con etanol acuoso. Después de secar se obtuvieron 21,74 g del compuesto **6a** (rendimiento del 89 %) RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,06 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 8H), 3,81 (s, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 5: Preparación del Compuesto 9a.

El compuesto **6a** (20 g) se agitó con 6,6 g de dimetilformamida dimetilacetal, 66 g de tolueno y 0,08 g de ácido acético glacial. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 5,8 g de (S)-2-amino-3-metil-1-butanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar hasta un aceite espeso. Se añadió dimetilformamida (36 g), cloruro potásico (1,8 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (29,6 g) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 200 g de diclorometano. Se añadió ácido clorhídrico diluido (44 g, aproximadamente 1 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato sódico acuoso y agua. El disolvente se intercambió con acetonitrilo y el volumen se ajustó hasta 160 ml. La mezcla se calentó hasta claridad, se enfrió ligeramente, se sembró y se enfrió hasta cristalizar el compuesto **9a**. El producto se aisló mediante filtración y se lavó con acetonitrilo frío adicional. El secado al vacío dio el compuesto **9a**: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,61 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 5,10 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,18 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 1H), 2,28 (s a, 1H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,72 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

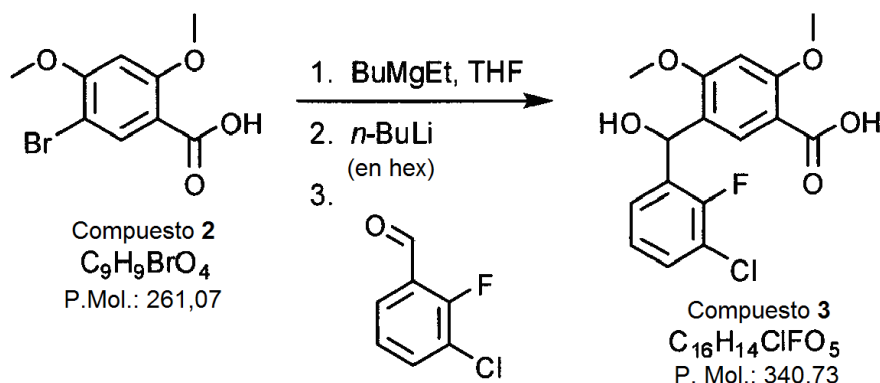
Como alternativa, el compuesto **9a** se puede preparar del siguiente modo.

El compuesto **6a** (50 g) se agitó con 17,5 g de dimetilformamida dimetilacetal, 90 g de DMF y 0,2 g de ácido acético glacial. La mezcla se calentó hasta 65 °C durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 14,5 g de (S)-2-amino-3-metil-1-butanol y se añadieron 25 g de tolueno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar mediante destilación. Se añadió cloruro potásico (4,5 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (80,2 g) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 250 g de diclorometano. Se añadió ácido clorhídrico diluido (110 g, □ 1 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato sódico acuoso y agua. El disolvente se intercambió con acetonitrilo mediante destilación. La mezcla se calentó hasta claridad, se enfrió ligeramente, se sembró y se enfrió hasta cristalizar el compuesto **9a**. El producto se aisló mediante filtración y se lavó con acetonitrilo frío adicional. El secado al vacío dio 48,7 g (rendimiento del 81 %) del compuesto **9a**: RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,61 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 5,10 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,18 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 1H), 2,28 (s a, 1H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,72 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 6: Preparación del Compuesto 10.

El compuesto **9a** (6,02 g) se suspendió en 36 ml de isopropanol y 24 ml de agua. Se añadió hidróxido potásico acuoso (2,04 g de una solución al 45 % en peso) y la mezcla se calentó hasta 40 °C. Después de 3 horas se añadieron 1,13 g de ácido acético glacial, la mezcla se sembró con 10 mg del compuesto **10**. La mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 2 horas y el sólido se aisló mediante filtración. La torta se lavó con isopropanol acuoso y se secó para dar el compuesto **10**: RMN de ¹B (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 15,42 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,23 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,97 - 3,96 (m, 1H), 3,79 - 3,76 (m, 1H), 2,36 (s a, 1H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Como alternativa se puede preparar el compuesto **10** a partir del compuesto **2** como se describe en los siguientes Ejemplos 8 - 12 ilustrativos que se basan en 1 kg de material de partida.

Ejemplo 8. Preparación de un compuesto de fórmula 3.

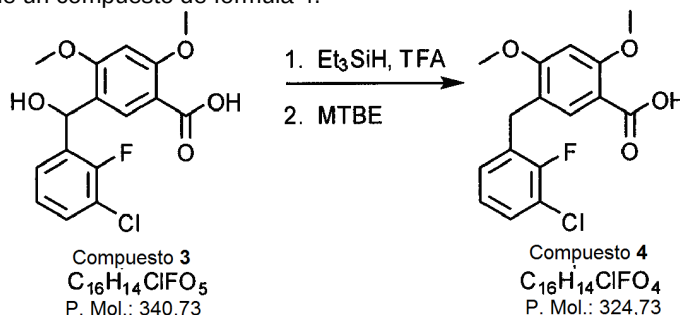
- 5 El compuesto 2 se combina con tetrahidrofurano anhidro y se calienta para formar una solución o suspensión fina. La mezcla se enfría hasta de -20 a -30 °C y se añade butileilmagnesio en heptano. En un reactor separado se combina *n*-butilitio con tetrahidrofurano frío (de -20 a -30 °C). La suspensión del compuesto 2/butileilmagnesio se transfiere a la solución de *n*-butilitio manteniendo la mezcla a de -20 a -30 °C. La reacción de intercambio de litio/halógeno se vigila para comprobar su finalización mediante HPLC. Una vez completada se añade una solución de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído en tetrahidrofurano. Tras 1 hora, la mezcla se calienta hasta 0 °C y se vigila mediante HPLC para comprobar la finalización de la reacción. Una vez completada, la reacción se inactiva con ácido clorhídrico acuoso hasta un pH de 1 a 3. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico a de 18 a 25 °C. Después de eliminar el sulfato sódico mediante filtración, el disolvente se intercambia con MTBE y la suspensión resultante se enfría hasta 0 °C. El producto se aísla mediante filtración, se lava con MTBE frío y se seca a NMT a 40 °C para dar el compuesto 3.

Material	P.M.	Proporción en peso	Proporción molar
Compuesto 2	261,07	1,00	1,00
THF	72,11	11,4	
BuEtMg (15 % p/p en heptano)	110,48	~ 1,8	0,55 - 0,6
<i>n</i> -BuLi (en hexano)	64,06	~ 1,9	1,8
Aldehído	158,56	0,79	1,3
HCl 2 M	36,5	3,8	
HCl 37 %	36,5	0,33	
EtOAc	88,11	4,6	
Na ₂ SO ₄	142,04	2	
MTBE	88,15	9,5	

1. Cargar 1,00 kg del compuesto 2 y 8,7 kg de THF en el reactor (1).
2. Calentar la mezcla hasta 45 - 50 °C para disolver todos los sólidos o hasta formar una suspensión uniforme fina sin sólidos pesados reposando sobre el fondo del reactor.
3. Enfriar los contenidos del reactor (1) hasta de -20 a -30 °C.
4. Cargar BuEtMg (15 % p/p en heptano) (~ 1,8 kg; 0,6 eq.) en el reactor (1) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -20 °C durante la adición.
5. En un reactor separado (2), cargar 2,6 kg de THF y enfriar hasta de -20 a -30 °C.
6. Cargar en el reactor (2) *n*-BuLi (en hexano) (1,9 kg, 1,8 eq.) manteniendo la temperatura por debajo de -20 °C durante la adición.
7. Transferir los contenidos del reactor (1) al reactor (2) manteniendo la temperatura por debajo de -20 °C durante la adición.

8. Cargar en un reactor (3) 0,5 kg de THF y enfriar hasta de -20 a -30 °C.
9. Transferir los contenidos del reactor (3) al reactor (1), después al reactor (2) como lavado hacia delante.
- 5 10. Aproximadamente 15 minutos después de combinar los contenidos del reactor, obtener muestras de la mezcla de reacción y analizar mediante HPLC para determinar la finalización del intercambio de litio/halógeno. (Normalmente queda un 1 - 8 % del compuesto **2**. Si la cantidad compuesto **2** es superior al 8 %, obtener muestras de la reacción contra después de al menos 30 minutos antes de cargar el *n*-BuLi adicional).
- 10 11. En un recipiente adecuado, combinar 0,79 kg de aldehído y 0,79 kg de THF.
12. Cargar los contenidos del recipiente en el reactor. Mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -20 °C durante la adición.
- 15 13. Agitar la mezcla de reacción a -20 °C durante 1 hora, después calentar hasta 0 °C.
14. Inactivar la mezcla de reacción ajustando el pH con HCL 2 M (~ 3,8 kg) hasta un pH de 1 a 3.
15. Separar las fases.
- 20 16. Extraer la fase acuosa con 2,3 kg de EtOAc.
17. Extraer la fase acuosa con 2,3 kg de EtOAc.
- 25 18. Desechar la fase acuosa.
19. Combinar las fases orgánicas y secar con 2 kg de Na₂SO₄ durante al menos 1 hora. La temperatura de la fase orgánica deberá ser de 20 - 25 °C antes de la adición de Na₂SO₄.
- 30 20. Filtrar la suspensión para eliminar el Na₂SO₄.
21. Concentrar las fases orgánicas combinadas mediante destilación al vacío hasta □ 1,5 l (debería formar una suspensión espesa).
- 35 22. Cargar 2,8 kg de t-butiléter de metilo (MTBE) en la suspensión.
23. Concentrar la mezcla hasta ~ 1,5 l.
24. Cargar en la suspensión 2,8 kg de MTBE.
- 40 25. Concentrar la mezcla hasta ~ 1,5 l.
26. Cargar en la suspensión 1,9 kg de MTBE.
- 45 27. Enfriar la suspensión hasta ~ 0 °C y aislar el compuesto **3** mediante filtración.
28. Lavar el vaso de destilación con 1,9 kg de MTBE previamente enfriado hasta ~ 0 °C.
29. Decantar la torta hasta obtener un sólido granular. La pureza del compuesto **3** se puede mejorar en caso necesario mediante resuspensión en 6 volúmenes de tolueno:HOAc en una proporción de 85:15.
- 50 30. Secar la torta húmeda al vacío a < 40 °C.

Ejemplo 9. Preparación de un compuesto de fórmula 4.



El compuesto **3** se combina con ácido trifluoroacético y se agita para formar una solución. La solución se enfría hasta de -3 a 3 °C y se añade trietilsilano manteniendo la temperatura a NMT de 15 °C. La reacción se vigila para determinar su finalización mediante HPLC. Una vez completado se añade MTBE para precipitar el compuesto **4** y la mezcla se enfría hasta 0 °C. El producto se aísla mediante filtración, se lava con MTBE y se seca a NMT 60 °C para dar el compuesto **4**.

Material	P.M.	Proporción en peso	Proporción molar
Compuesto 3	340,73	1,00	1,00
MTBE	88,15	5,6	
TFA	114,02	1,7	5
Et ₃ SiH	116,28	0,4	1,2

1. Disolver 1,00 kg del compuesto **3** en 1,7 kg de TFA.

2. Enfriar la mezcla de reacción hasta de -3 a 3 °C.

3. Cargar 0,4 kg de trietilsilano a la mezcla de reacción. Mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15 °C durante esta adición.

4. Obtener muestras de la mezcla de reacción 30 minutos después de la adición del trietilsilano y analizar mediante HPLC para verificar la conversión completa del compuesto **3** en el compuesto **4**.

5. Cargar 4,0 kg de MTBE en la mezcla de reacción manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 15 °C durante la adición.

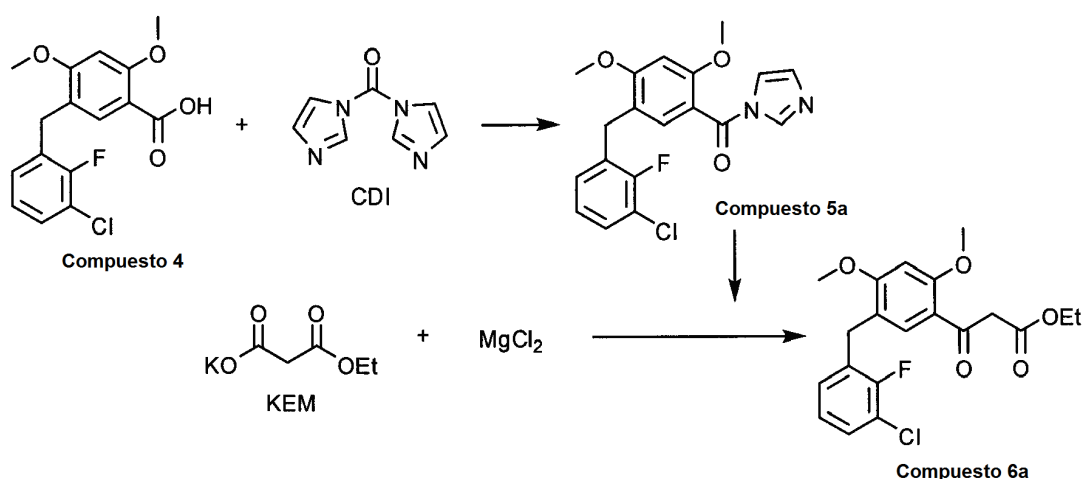
6. Enfriar la mezcla hasta 0 °C y agitar durante al menos 30 minutos.

7. Aislar el compuesto **4** mediante filtración y lavar a fondo el vaso de reacción con 1,6 kg de MTBE.

8. Secar el compuesto **4** obtenido al vacío a < 60 °C.

Nota: La pureza del compuesto **4** se puede mejorar mediante resuspensión en 4 volúmenes de acetona. La suspensión se calienta hasta 40 °C durante 2 horas y se enfría hasta de 18 a 25 °C antes de la filtración y lavado con dos porciones de 1 volumen de acetona.

Ejemplo 10. Preparación de un compuesto de fórmula 6a.



Se combinan carbonildiimidazol e imidazol con tetrahidrofurano anhidro. El compuesto **4** se añade a esta mezcla para formar el compuesto **5a** y la reacción se vigila mediante HPLC. En un reactor separado, se combina monoetilmalonato potásico con tetrahidrofurano antes de añadir cloruro magnésico anhidro manteniendo la temperatura NMT 30 °C. La suspensión resultante se calienta hasta 50 °C y se mantiene durante al menos dos horas antes de añadir la mezcla del compuesto **5a**. La reacción se vigila mediante HPLC. Una vez que la formación del compuesto **5a** se ha completado, la mezcla se enfría hasta de 18 a 25 °C y se añade a ácido fosfórico acuoso para inactivar. La fase orgánica se lava con soluciones acuosas de bisulfato sódico, salmuera, bicarbonato potásico

y salmuera antes de pulir mediante filtración. El disolvente se intercambia por etanol anhidro. Se añade agua y la mezcla se calienta hasta disolver sólidos, se enfría hasta aproximadamente 40 °C, se siembra con el compuesto 6a y se enfría hasta de 0 a 5 °C. El producto se filtra, se lava con etanol acuoso frío y se seca a NMT 40 °C para dar el Compuesto 6a.

5

Material	P.M.	Proporción en peso	Proporción molar
Compuesto 4	324,73	1,000	1,00
THF	72,11	7,11	
Imidazol	68,08	0,042	0,20
CDI	162,15	0,55	1,10
KEM	170,2	0,89	1,70
MgCl ₂	95,21	0,44	1,50
H ₃ PO ₄ (85 % en peso)	98,00	2,3	
NaHSO ₄	120,06	0,24	
KHCO ₃	100,12	0,50	
NaCl	58,44	0,48	
SDA 2B-2 EtOH (0,5 % de heptano)	46,07	~ 10 kg	

Procedimiento:

10

1. Cargar 0,55 kg de CDI y 0,042 kg de imidazol en el reactor 1.

2. Cargar 2,67 kg de THF en el reactor 1 y agitar para formar una suspensión.

15

3. Cargar 1,00 kg del compuesto 4 en el reactor 1 en porciones para moderar la evolución de gas CO₂. Esta adición es endotérmica.

4. Cargar 0,89 kg de KEM en el reactor 2.

5. Cargar 4,45 kg de THF en el reactor 2 y agitar para formar una suspensión.

20

6. Cargar 0,44 kg de MgCl₂ en el reactor 2 (se puede añadir en porciones para moderar la exotermia).

7. Calentar los contenidos del reactor a de 2 a 50 °C y agitar a dicha temperatura durante al menos dos horas.

25

8. Transferir los contenidos del reactor 1 al reactor 2. La mezcla se espesará temporalmente si se transfiere muy rápido.

9. Agitar los contenidos del reactor 2 durante al menos 12 horas a 50 °C.

30

10. Enfriar la suspensión hasta la temperatura ambiente.

11. Inactivar la reacción transfiriendo la mezcla de reacción sobre 7,0 kg de H₃PO₄ acuoso al 28 % en peso (2,3 kg de H₃PO₄ al 28 % en peso disueltos en 4,7 kg de H₂O). Esta adición es exotérmica. El pH final de la capa acuosa debería ser de 1 - 2.

35

12. Lavar la fase orgánica (superior) con 1,2 kg de NaHSO₄ acuoso al 20 % en peso (0,24 kg de NaHSO₄ disuelto en 0,96 kg de H₂O). El pH final de la capa acuosa debería ser de 1 - 2.

40

13. Lavar la fase orgánica (superior) con 1,2 kg de NaCl acuoso al 20 % en peso (0,24 kg de NaCl disuelto en 0,96 kg de H₂O).

14. Lavar la fase orgánica (superior) con 5,0 kg de KHCO₃ acuoso al 20 % en peso (0,50 kg de KHCO₃ disuelto en 4,5 kg de H₂O). El pH final de la capa acuosa debería ser de 8 - 10.

45

15. Lavar la fase orgánica (superior) con 1,2 kg de NaCl acuoso al 20 % en peso (0,24 kg de NaCl disuelto en 0,96 kg de H₂O). El pH final de la capa acuosa debería ser de 7 - 9.

16. Concentrar la fase orgánica e intercambiar el disolvente a EtOH.

17. Ajustar la concentración hasta □ 3,5 l/kg de entrada.

18. Cargar 0,6 volúmenes de agua.

19. Calentar a 70 - 80 °C para formar una solución transparente.

20. Enfriar hasta 40 °C y sembrar con 0,1 % en peso del compuesto **6**.

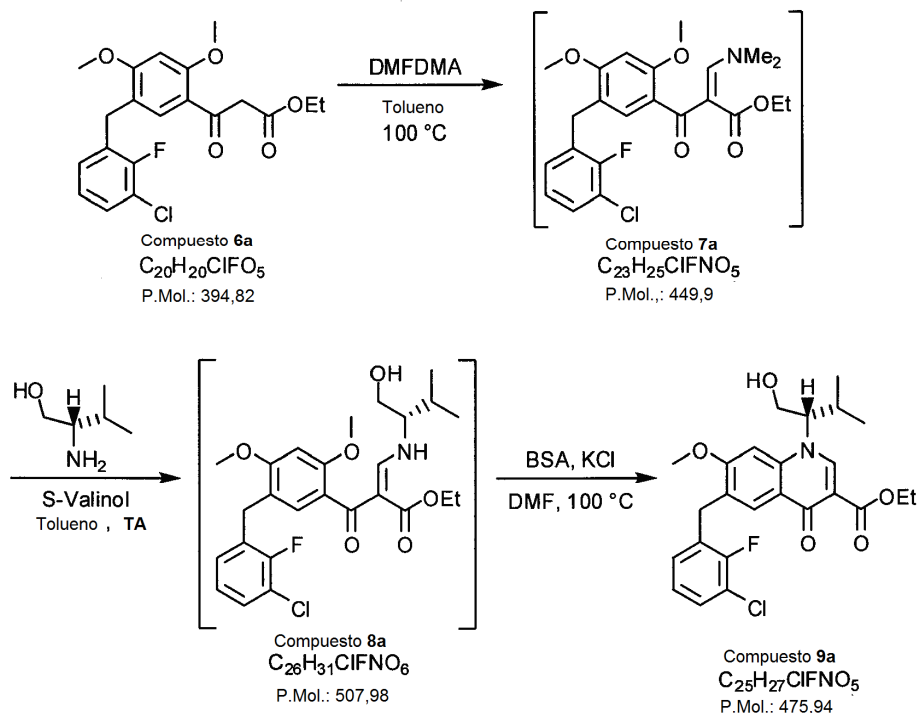
21. Enfriar lentamente hasta 5 °C.

22. Mantener durante al menos 2 horas.

23. Filtrar y lavar la torta con dos porciones de 1,35 kg de volumen de EtOH:H₂O a 50:50 (1,2 kg de EtOH combinados con 1,5 kg de H₂O).

24. Secar la torta a menos de 50 °C.

Ejemplo 11. Preparación de un compuesto de fórmula 9a.



El compuesto 6a se combina con tolueno, *N,N*-dimetilformamidadimetilacetal y ácido acético glacial antes de calentar hasta 100 °C. La reacción se vigila mediante HPLC. Una vez que la formación del compuesto **7a** se ha completado, la mezcla se enfría hasta de 18 a 25 °C antes de añadir (*S*)-(+)-valinol. La reacción se vigila mediante HPLC. Una vez completada la formación del compuesto 8a, la mezcla se concentra. El residuo se combina con dimetilformamida, cloruro potásico y *N,O*-bistrimetilsilil acetamida y se calienta hasta 100 °C. La reacción se vigila mediante HPLC. Una vez completada, la mezcla se enfría y se añade diclorometano. Se añade ácido clorhídrico acuoso para desililar el compuesto **9a**. Esta reacción se vigila mediante TLC. Una vez completada, la fase orgánica se lava con agua, bicarbonato sódico acuoso y agua. El disolvente se intercambia con acetonitrilo y la mezcla se calienta. La mezcla se siembra y se enfría para cristalizar el compuesto **9a**. El producto se filtra, se lava con acetonitrilo frío y se seca a NMT 40 °C para dar el compuesto **9a**.

Material	P.M.	Proporción en peso	Proporción molar
Compuesto 6a	394,82	1,00	1,00
Tolueno	92,14	4,3	
Ácido acético glacial	60,05	0,001	0,007
<i>N,N</i> -dimetilformamidadimetilacetal	119,16	0,33	1,1

(S)-(+)-Valinol	103,16	0,29	1,1
DMF	73,10	1,8	
KCl	74,55	0,09	0,5
<i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida	203,43	1,13	2,2
HCl 1 N	36,5	2,0	
DCM	84,93	10	
Agua	18,02	8	
NaHCO ₃ ac. al 5 %	84,01	4	
CAN	41,05	CS	
Semillas del compuesto 9a	475,94	0,005	

1. Cargar el reactor 1 con 1,00 kg del compuesto **6a**.

2. Cargar en el reactor 1 0,33 kg de *N,N*-dimetilformamidadimetil acetal (1,1 eq), 0,001 kg de ácido acético glacial y 3,3 kg de tolueno.

3. Calentar la mezcla hasta ~ 100 °C (obsérvese que algo de MeOH puede destilarse durante esta operación).

4. Tras 1 hora, la reacción debería estar completada determinada mediante HPLC (aparentemente queda ~ 2 % del compuesto **6a**).¹

5. Enfriar la mezcla en el reactor 1 hasta 18 - 25 °C.

6. Cargar 0,29 kg de (S)-(+)-Valinol (1,1 eq) disuelto en 1,0 kg de tolueno en el reactor 1 y continuar agitando a temperatura ambiente.

7. Tras 1 hora, la reacción debería estar completada determinada mediante HPLC (<1 % del compuesto **6a**).

8. Concentrar los contenidos del reactor 1 a ~ 2 l/kg.

9. Cargar 1,8 kg de DMF, 0,09 kg de cloruro potásico (0,5 eq,) y 1,13 kg de *N,O*-bistrimetilsilil acetamida (2,2 eq.) en el reactor 1.

10. Calentar la mezcla en el reactor 1 hasta ~100 °C.

11. La reacción se completará en ~ 1 hora (quedan ~ 5 % del compuesto **8a**).

12. Enfriar los contenidos del reactor 1 hasta 18 - 25 °C.

13. Cargar 10 kg de DCM en el reactor 1.

14. Cargar 2,0 kg de HCl acuoso 1 N en el reactor 1 durante ~ 15 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla < 35 °C.

15. Agitar la mezcla durante al menos 10 minutos para desililar el compuesto **8a**. Vigilar el progreso de la desilización mediante TLC.²

16. Separar las fases.

17. Lavar la fase orgánica con 4,0 kg de agua.

18. Lavar la fase orgánica con 4,0 kg de bicarbonato sódico acuoso al 5 %.

19. Lavar la fase orgánica con 4,0 kg de agua.

20. Concentrar la fase orgánica mediante destilación a ~ 1,5 l/kg del compuesto **6a**.

21. Intercambiar el disolvente con ACN mediante destilación hasta formar una suspensión. Ajustar el volumen final a ~ 8 l/kg del compuesto **6a**.

22. Calentar la mezcla hasta reflujo para volver a disolver el sólido.

23. Enfriar la solución hasta 75 °C y cargar las semillas del compuesto **9a**.

24. Enfriar la mezcla hasta 0 °C durante al menos 2 horas y mantener a dicha temperatura durante al menos 1 hora.

25. Aislar el compuesto **9a** mediante filtración y lavar la torta húmeda con 1,6 kg de ACN frío.

26. Secar la torta húmeda al vacío a < 40 °C.

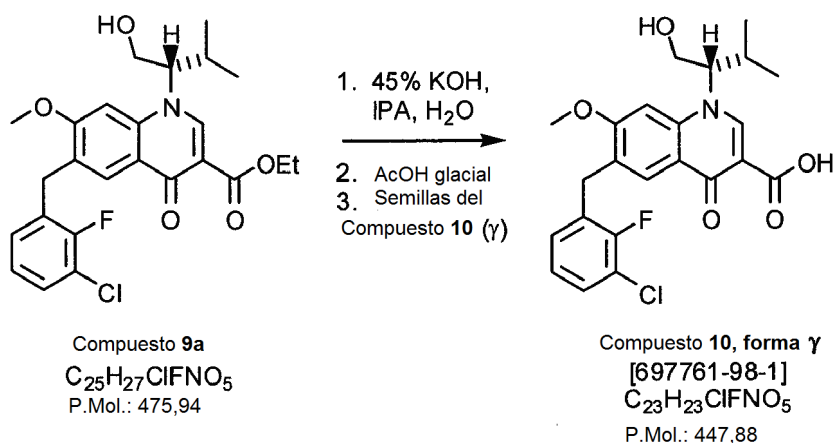
Notas:

1. La HPLC AN del compuesto **6a** restante se exagera mediante un artefacto basal. La HPLC en etapa muestra únicamente un 2 % del compuesto **6a** respecto al del compuesto **8a**. Los experimentos demostraron que la adición de más reactivo y la extensión del tiempo de reacción normalmente no reducirán adicionalmente el nivel observado del compuesto **6a**.

2. Método TLC:

Disolvente de elución: 100 % de acetato de etilo,
Rf del compuesto **9a** sililado: 0,85, Rf del compuesto **9a**: 0,50.

Ejemplo 12. Preparación de un compuesto de fórmula 10.



El compuesto **9a** se combina con alcohol isopropílico acuoso y se calienta hasta de 30 a 40 °C. Se añade hidróxido potásico acuoso y la reacción se vigila mediante HPLC. Una vez completada se añade ácido acético glacial y la mezcla se calienta hasta de 60 a 70 °C. La solución se filtra en caliente y se enfría hasta de 55 a 65 °C. La solución se siembra (véase la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508) y se enfría hasta 0 °C. El producto se aísla mediante filtración, se lava con alcohol isopropílico acuoso frío y se seca a NMT 50 °C para dar el compuesto **10**.

Material	P.M.	Proporción en peso	Proporción molar
Compuesto 9a	475,94	1,00	1,00
Alcohol isopropílico	60,10	4,7	
Agua	18,02	4,0	
KOH al 45 %	56,11	0,34	1,3
Ácido acético glacial	60,05	0,19	1,50
Semillas del compuesto 10	447,88	0,01	

1. Cargar 1,00 kg del compuesto **9a** en el reactor 1.

2. Cargar 4,7 kg de alcohol isopropílico y 4,0 kg de agua en el reactor 1.

3. Cargar 0,34 kg de KOH al 45 % en el reactor 1.

4. Calentar la mezcla en el reactor 1 hasta 30 - 40 °C.

5. Una vez completada la hidrólisis, añadir 0,19 kg de ácido acético glacial.

6. Calentar la mezcla hasta 60 - 70 °C y pulir mediante filtración de la solución en el reactor 2.

7. Enfriar la mezcla en el reactor 2 hasta 55 - 65 °C.

8. Sembrar con el compuesto **10** (véase la publicación de la solicitud de patente internacional número WO

2005/113508) como una suspensión en 0,28 volúmenes de alcohol isopropílico:agua en una proporción de 6:4.

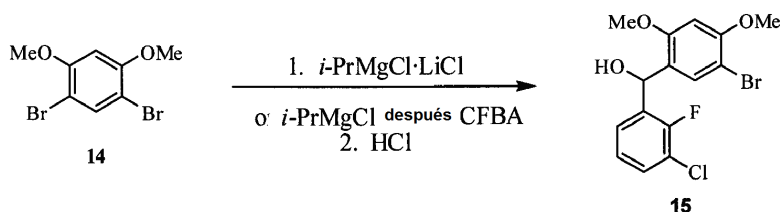
9. Enfriar la mezcla hasta 18 - 25 °C durante al menos 2 horas y agitar para formar una suspensión.

10. Enfriar la mezcla hasta 0 °C y agitar durante al menos 2 horas.

11. Aislar el compuesto **10** mediante filtración y lavar la torta con 3 x 1S de una solución de alcohol isopropílico:agua (6:4).

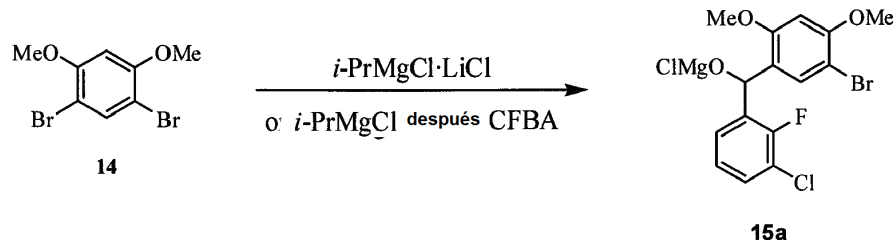
12. Secar los sólidos aislados al vacío a < 50 °C.

Ejemplo 13: Preparación del Compuesto 15



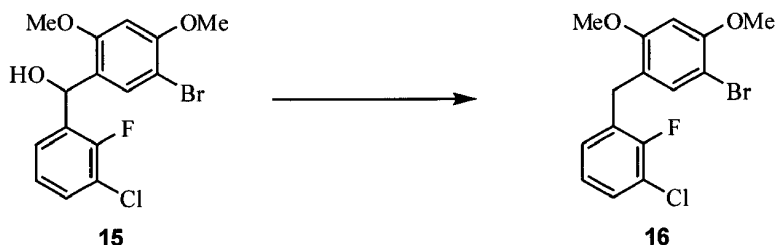
Se disolvió bisdimetilaminoetiléter (2,84 g) en 42 ml de THF y se enfrió en un baño de hielo. Lentamente y secuencialmente se añadieron cloruro de isopropilmagnesio (8,9 ml de una solución 2 M en THF) seguido del compuesto **14** (5 g disueltos en 5 ml de THF). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después se añadieron 2,1 ml de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído. Después de agitar durante ~ 1 hora, la mezcla se inactivó hasta pH~ 7 con HCl 2 N. El producto se extrajo en acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se intercambió con heptano para precipitar el producto y se añadió una mezcla de heptanos:MTBE (4:1) para formar una suspensión. Tras la filtración, el sólido se suspendió en tolueno, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto **15**: RMN de ^1H (CD_3CN , 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,21 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s a, 1H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 14: Preparación del Compuesto 15a



El compuesto **14** (5 g), cloruro de isopropilmagnesio (8,9 ml de una solución 2 M en THF) y THF (56 ml) se combinaron a temperatura ambiente y después se calentaron hasta 50 °C durante ~ 5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante la noche, gota a gota se añadieron 2,1 ml de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído para formar una suspensión. Después de agitar durante la noche, el sólido se aisló mediante filtración y lavado con MTBE para dar el compuesto **15a**.

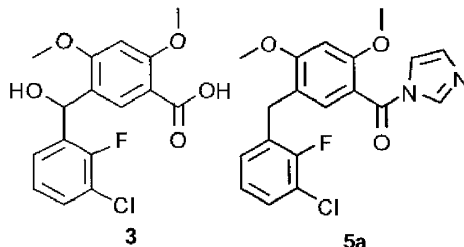
Ejemplo 15: Preparación del Compuesto 16



Se añadió trietilsilano (1,2 ml) a ácido trifluoroacético (2,3 ml) que se había enfriado previamente en un baño de hielo. El compuesto **15** (1,466 g) se añadió a la mezcla manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de agitar durante ~ 2 horas se añadió hielo para inactivar la reacción. El producto se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra hasta sequedad. El producto se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice, dando 1,341 g del compuesto **16**: RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 5H).

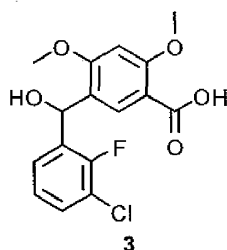
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona de los compuestos de las fórmulas **3** y **5a**:

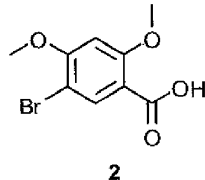


y sales de los mismos.

2. Un método para preparar un compuesto de fórmula **3**:



o una sal del mismo, que comprende convertir un correspondiente compuesto de fórmula **2**:



o una sal del mismo en el compuesto de fórmula **3** o la sal del mismo, en donde el compuesto de fórmula **2** se convierte en el compuesto de fórmula **3** mediante metalación del compuesto de fórmula **2** para proporcionar un compuesto organometálico y poner en contacto el compuesto organometálico con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído.

3. El método de la reivindicación 2, en el que el compuesto organometálico es un compuesto de organo-litio.

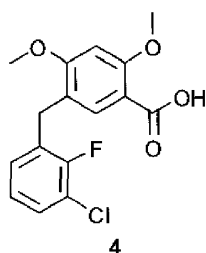
4. El método de la reivindicación 3, en el que el compuesto de organo-litio se forma tratando un compuesto de fórmula **2** con un compuesto de dialquilmagnesio, seguido de tratamiento con un compuesto de alquillitio.

5. El método de la reivindicación 3, en el que el compuesto de organo-litio se forma tratando un compuesto de fórmula **2** con dibutilmagnesio o butiletilmagnesio, seguido de tratamiento con un compuesto de alquillitio.

6. El método de las reivindicaciones 4 o 5, en el que el compuesto de alquillitio es *n*-butillitio o *t*-butillitio.

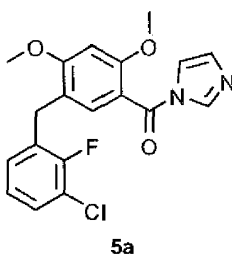
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 - 6 que además comprende preparar el compuesto de fórmula **2** o una sal del mismo mediante bromación de ácido 2,4-dimetoxibenzoico.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 - 7 que además comprende convertir el compuesto de fórmula **3** o la sal del mismo en un compuesto de fórmula **4**:



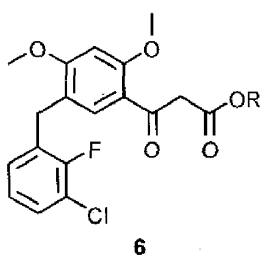
o una sal del mismo;
convertir el compuesto de fórmula **4** o la sal del mismo en un compuesto de fórmula **5a**:

5



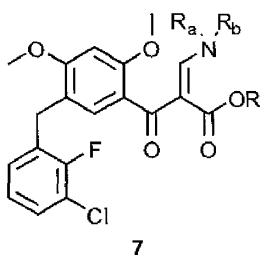
o una sal del mismo;
convertir el compuesto de fórmula **5a** o la sal del mismo en un compuesto de fórmula **6**:

10



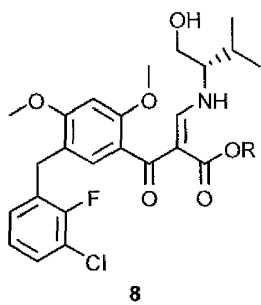
o una sal del mismo, en la que R es alquilo C₁-C₆;
convertir el compuesto de fórmula **6** o la sal del mismo en un compuesto de fórmula **7**:

15

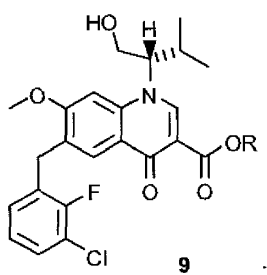


en la que R_a y R_b son cada uno de forma independiente alquilo C₁-C₆;
convertir el compuesto de fórmula **7** en un compuesto de fórmula **8**:

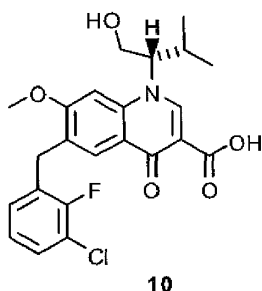
20



convertir el compuesto de fórmula **8** en un compuesto de fórmula **9**:



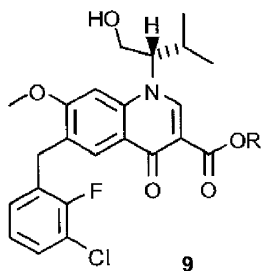
y
convertir el compuesto de fórmula **9** en un compuesto de fórmula **10**:



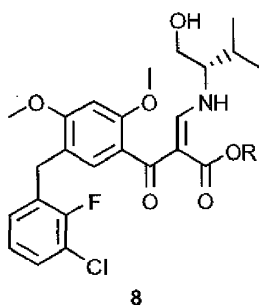
en donde:

- 10 el compuesto de fórmula **3** se convierte en el compuesto de fórmula **4** mediante tratamiento con un agente reductor de silano en presencia de un ácido;
 el compuesto de fórmula **4** se convierte en el compuesto de fórmula **5a** mediante tratamiento con 1,1'-carbonildiimidazol;
 el compuesto de fórmula **5a** se convierte en el compuesto de fórmula **6** mediante tratamiento con la correspondiente sal mono-alquilmalonato;
 15 el compuesto de fórmula **6** se convierte en el compuesto de fórmula **7** mediante tratamiento con N,N-dimetilformamida dimetil acetal;
 el compuesto de fórmula **7** se convierte en el compuesto de fórmula **8** mediante tratamiento con (S)-2-amino-3-metil-1-butanol;
 20 el compuesto de fórmula **8** se convierte en el compuesto de fórmula **9** mediante tratamiento con cloruro potásico y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida; y
 el compuesto de fórmula **9** se convierte en el compuesto de fórmula **10** mediante tratamiento con una base.

9. Un método para preparar un compuesto de fórmula 9:

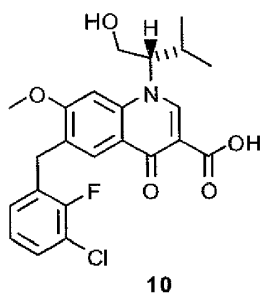


en la que R es alquilo C₁-C₆, que comprende ciclar un correspondiente compuesto de fórmula **8**:

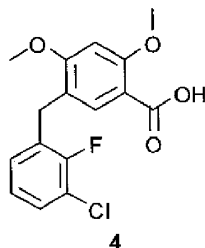


en donde el compuesto de fórmula **8** se convierte en el compuesto de fórmula **9** mediante tratamiento con cloruro potásico y *N,O*-bistrimetilsililacetamida.

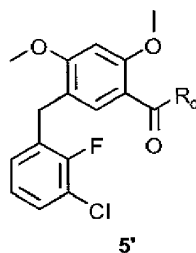
- 5 10. El método de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente convertir el compuesto de fórmula **9** en un compuesto de fórmula **10**:



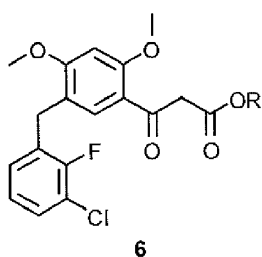
- 10 11. El método de las reivindicaciones 9 o 10, que comprende adicionalmente convertir el compuesto de fórmula **8** convirtiendo un compuesto de fórmula **4**:



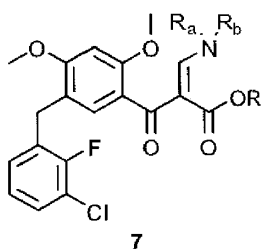
- 15 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula **5'**



- 20 en la que R_c es un grupo saliente;
convertir un compuesto de fórmula **5'** en un compuesto de fórmula **6**:



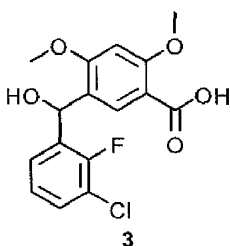
o una sal del mismo, en la que R es alquilo C₁-C₆;
convertir el compuesto de fórmula **6** en un compuesto de fórmula 7:



en la que Ra y Rb son cada uno de forma independiente alquilo C₁-C₆; y R es alquilo C₁-C₆; y
convertir el compuesto de fórmula **7** en el compuesto de fórmula **8**; en donde

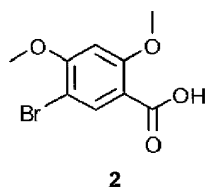
el compuesto de fórmula **4** se convierte en el compuesto de fórmula **5'** mediante tratamiento con 1,1'-
carbonildiimidazol;
el compuesto de fórmula **5'** se convierte en el compuesto de fórmula **6** mediante tratamiento con la
correspondiente sal mono-alquilmalonato;
el compuesto de fórmula **6** se convierte en el compuesto de fórmula **7** mediante tratamiento con N,N-
dimetilformamida dimetil acetal; y
el compuesto de fórmula **7** se convierte en el compuesto de fórmula **8** mediante tratamiento con (S)-2-amino-3-
metil-1-butanol.

12. El método de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente convertir el compuesto de fórmula **4** o la sal
del mismo convirtiendo un compuesto de fórmula **3**:

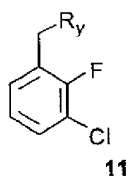


o una sal del mismo en el compuesto de fórmula **4**, tratando el compuesto de fórmula **3** o la sal del mismo con un
agente reductor de silano en presencia de un ácido.

13. El método de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente convertir el compuesto de fórmula **4** o la sal
del mismo formando un compuesto organometálico a partir de un compuesto de fórmula **2**:



o una sal del mismo y haciendo reaccionar el compuesto organometálico con el compuesto **11**:



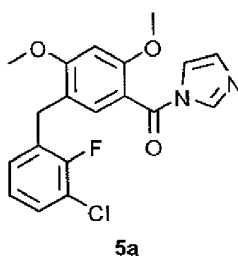
en el que Ry es un grupo saliente adecuado, para proporcionar el compuesto de fórmula **4** o la sal del mismo.

- 5 14. El método de las reivindicaciones 10 u 11, que comprende adicionalmente cristalizar el compuesto de fórmula **10** añadiendo un cristal semilla a una solución que comprende el compuesto de fórmula **10**.

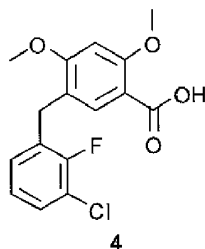
- 10 15. El método de la reivindicación 14, en el que el cristal semilla tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción característicos a ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 6,56, 13,20, 19,86, 20,84, 21,22 y 25,22 como se mide mediante un difractómetro de rayos X de polvo.

- 15 16. El método de la reivindicación 14, en el que el cristal semilla tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción característicos a ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 8,54, 14,02, 5,68, 17,06, 17,24, 24,16 y 25,74 como se ha medido mediante un difractómetro de rayos X de polvo.

17. Un método para preparar un compuesto de fórmula **5a**:



- 20 o una sal del mismo que comprende tratar un compuesto de fórmula **4**:



o una sal del mismo con 1,1'-carbonildiimidazol, para proporcionar el compuesto de fórmula **5a**.