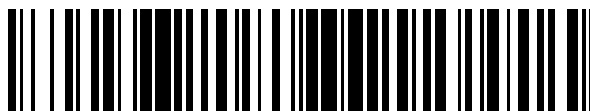


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 996**

51 Int. Cl.:

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2011 E 11735858 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2595958**

54 Título: **Nuevos procedimientos para la preparación de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4- difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico**

30 Prioridad:

21.07.2010 EP 10170266

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

25.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRUMSTED, COREY JAMES;
MOORLAG, HENDRIK;
RADINOV, ROUMEN NIKOLAEV;
REN, YI y
WALDMEIER, PIUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

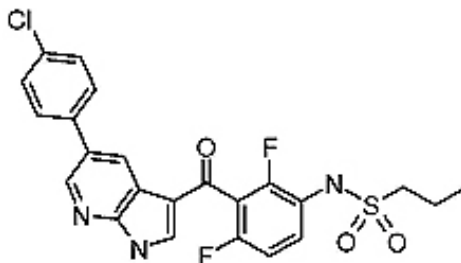
ES 2 538 996 T3

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

Nuevos procedimientos para la preparación de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico

La presente invención se refiere a rutas de síntesis alternativas para obtener el compuesto {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico (fórmula 1).



Fórmula 1

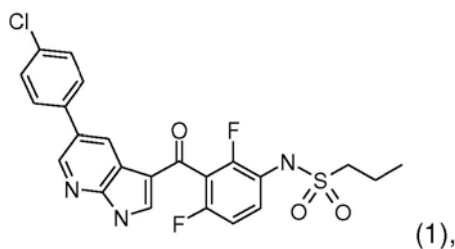
La síntesis del compuesto de fórmula 1 ha sido descrita anteriormente, en los documentos nº WO 2007/002433 y nº WO 2007/002325.

La presente invención da a conocer reacciones alternativas para obtener el compuesto 1. Las reacciones y procedimientos dados a conocer en la presente memoria utilizan pocas etapas de reacción y conducen a un buen rendimiento global de compuesto 1, entre otros motivos debido a las pocas etapas de separación y procedimientos finales. Además, los procedimientos dados a conocer en la presente memoria pueden llevarse a cabo con cantidades relativamente reducidas de material de partida y, por lo tanto, pueden resultar más seguros para la utilización en la producción a gran escala que resulte interesante desde una perspectiva de los costes y medioambientalmente respetuosa.

Además, la presente invención proporciona nuevos métodos de síntesis para la obtención de intermediarios clave utilizados en la preparación del compuesto de fórmula 1, tal como vinilboronatos de pinacol.

Descripción detallada de la invención

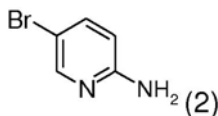
En la presente memoria se da a conocer un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 1,



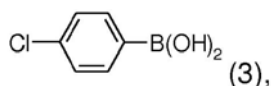
que comprende por lo menos una reacción de Suzuki-Miyaura seguido de una acilación de Friedel-Crafts.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 1, en la que:

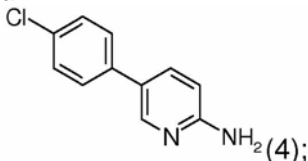
a) el compuesto de fórmula 2,



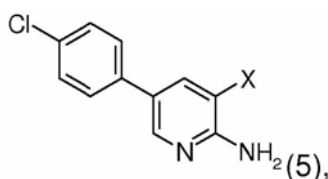
se hace reaccionar en presencia de un catalizador de paladio, una base y el compuesto de fórmula 3 (primera reacción de Suzuki-Miyaura),



proporcionando un compuesto de fórmula 4:

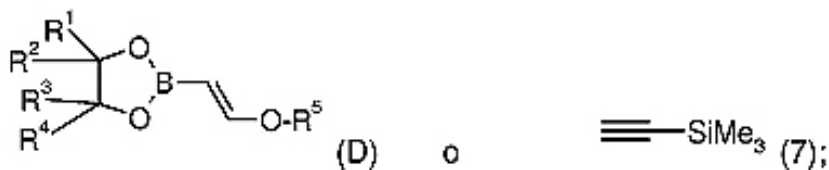


- 5 b) dicho compuesto de fórmula 4 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de un reactivo de halogenación, proporcionando un compuesto de fórmula 5:

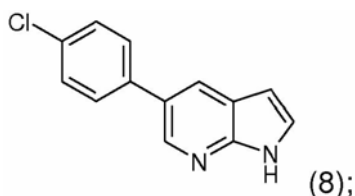


- 10 en la que X es I (5a) o Br (5b), y dicho compuesto de fórmula 5 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de:

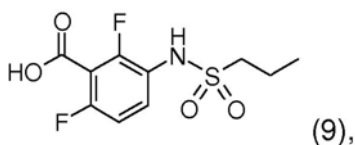
c-1) un compuesto de fórmula (D) (segunda reacción de Miyaura), o
c-2) un compuesto de fórmula 7 (reacción de Sonogashira),



- 15 proporcionando un compuesto de fórmula 8:



- 20 y
d) dicho compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar posteriormente en presencia del compuesto de fórmula 9 y bajo las condiciones de una reacción de Friedel-Crafts,

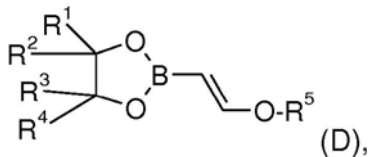


- 25 proporcionando el compuesto de fórmula 1, en la que:
R¹, R², R³ y R⁴ son metilos o, conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un anillo fenilo, y R⁵ es alquilo C₁-C₆ o bencilo.

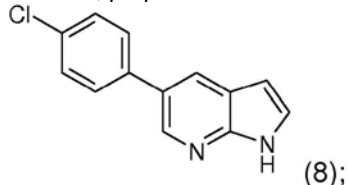
- 30 En otra realización preferente se proporciona el procedimiento anteriormente descrito, en el que R¹ a R⁴ son todos metilos, y R⁵ es etilo.

En todavía otra realización según la presente invención se proporciona el procedimiento a) a d) anteriormente descrito para la preparación del compuesto de fórmula 1, en la que:
las etapas a) y b) son tal como se ha indicado anteriormente, y

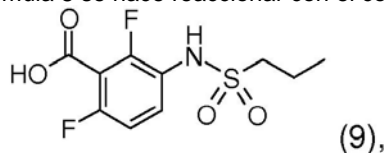
c-1) dicho compuesto de fórmula 5 según la etapa b) se hace reaccionar adicionalmente en presencia de un catalizador de paladio y una base, en donde ambos pueden ser iguales o diferentes tal como bajo la etapa a) y el compuesto de fórmula D:



5 seguido del tratamiento con un ácido, proporcionando el compuesto de fórmula 8:



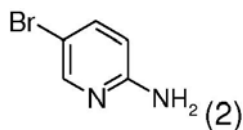
y
d) dicho compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar con el compuesto de fórmula 9:



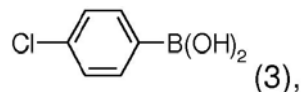
10 En presencia de $(\text{COCl})_2$ y AlCl_3 , para proporcionar el compuesto de fórmula 1, y R^1 a R^5 son tal como se ha definido anteriormente.

15 En todavía otra realización preferente según la presente invención se proporciona el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 1, según las etapas a) a d) anteriormente, en la que:

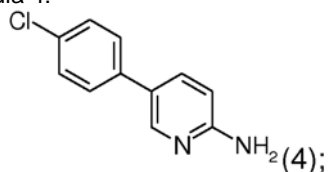
a) el compuesto de fórmula 2,



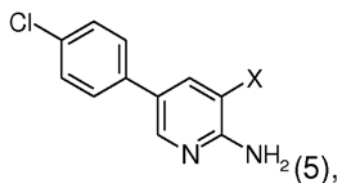
20 se hace reaccionar en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Na_2CO_3 y el compuesto de fórmula 3:



proporcionando un compuesto de fórmula 4:

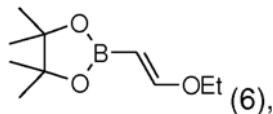


25 b) dicho compuesto de fórmula 4 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de N-yodosuccinimida (NIS) y CF_3COOH o N-bromosuccinimida (NBS), proporcionando un compuesto de fórmula 5:



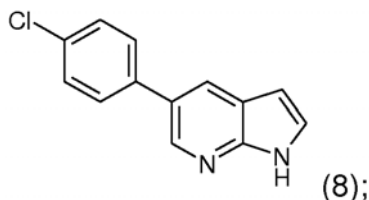
30 en la que X es -I (5a) o -Br (5b),

c-1) dicho compuesto de fórmula 5 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, LiOH y el compuesto de fórmula 6:

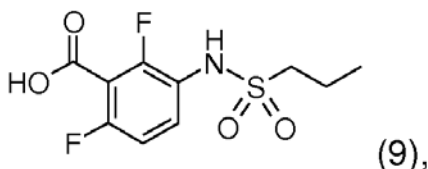


y posteriormente se trata con HCl , proporcionando el compuesto de fórmula 8:

5



y d) dicho compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar adicionalmente con el compuesto de fórmula 9:



10

En presencia de $(\text{COCl})_2$ y AlCl_3 , para proporcionar el compuesto de fórmula 1.

En una realización especialmente preferente según la presente invención, la etapa de reacción b) previamente a la etapa de reacción c-1) tal como se ha indicado anteriormente se lleva a cabo en presencia de NBS , proporcionando el compuesto de fórmula 5, en la que X es bromo (5b).

15

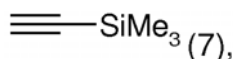
En todavía otra realización según la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 1, en la que:

las etapas de reacción a) y b) son tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, y

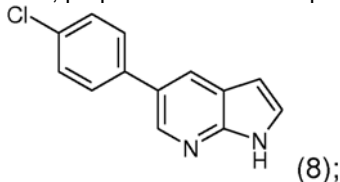
20

c-2) el compuesto de fórmula 5 de la etapa de reacción b) se hace reaccionar adicionalmente en presencia de un catalizador de paladio y una base, en donde ambos pueden ser iguales o diferentes tal como bajo la etapa a), CuI , tetrametilguanidina (TMG) y el compuesto de fórmula 7:

25

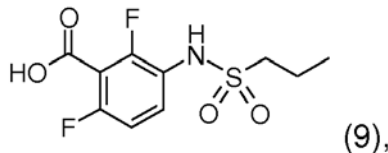


seguido de la reacción con una base fuerte, proporcionando el compuesto de fórmula 8:



30

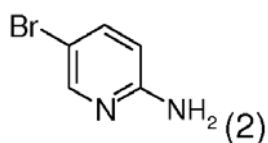
y d) dicho compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar adicionalmente con el compuesto de fórmula 9:



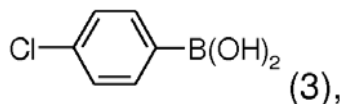
En presencia de $(\text{COCl})_2$ y AlCl_3 , para proporcionar el compuesto de fórmula 1.

En una realización todavía preferente según la presente invención se proporciona el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 1, según las etapas a) a d) anteriormente, en la que: a) el compuesto de fórmula 2:

35

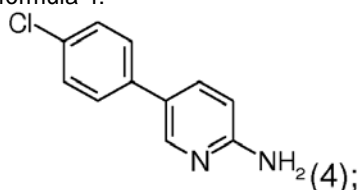


se hace reaccionar en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Na_2CO_3 y el compuesto de fórmula 3:



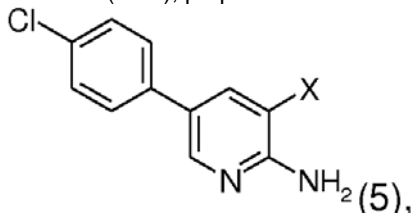
5

proporcionando un compuesto de fórmula 4:



10

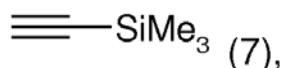
b) dicho compuesto de fórmula 4 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de N-yodosuccinimida (NIS) y CF_3COOH o N-bromosuccinimida (NBS), proporcionando un compuesto de fórmula 5:



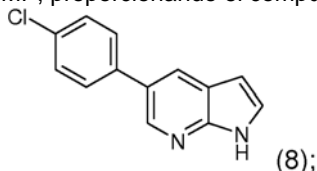
en la que X es -I (5a) o -Br (5b),

c-2) dicho compuesto de fórmula 5 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$, CuI , tetrametilguanidina (TMG) y el compuesto de fórmula 7:

15



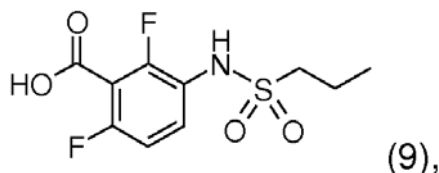
seguido de la reacción con KOtBu en NMP, proporcionando el compuesto de fórmula 8:



20

y

d) dicho compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar con el compuesto de fórmula 9:



25

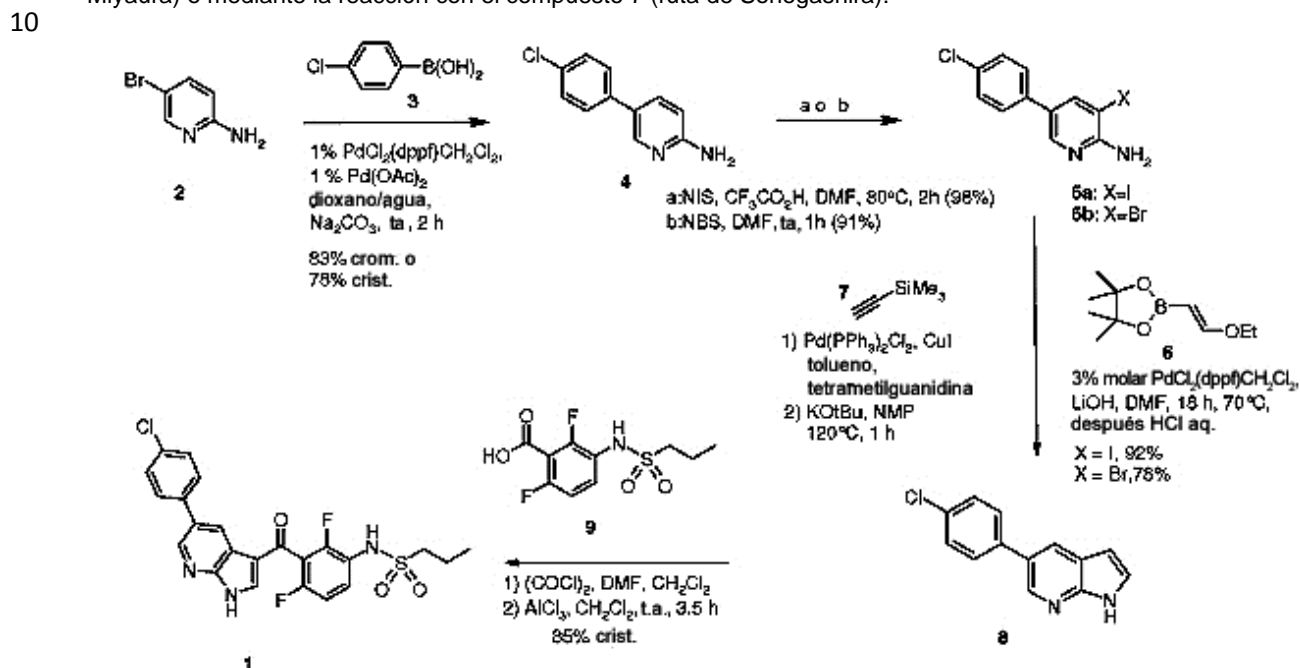
En presencia de $(\text{COCl})_2$ y AlCl_3 , para proporcionar el compuesto de fórmula 1.

En todavía otra realización preferente se proporciona el procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que la etapa de reacción b) previamente a la etapa de reacción c-2) se lleva a cabo en presencia de NBS, proporcionando el compuesto de fórmula 5, en la que X es bromo (5b).

30

Ruta general de síntesis

Las parejas de reacción y condiciones de las reacciones anteriormente indicadas de Suzuki-Miyaura, de Sonogashira y de Friedel Crafts son generalmente conocidos por el experto en química orgánica sintética y se describen o hace referencia a los mismos, entre otros, en libros de textos comunes de química orgánica. A menos que se indique explícitamente lo contrario, las condiciones de reacción preferentes anteriormente indicadas para obtener el compuesto de fórmula 1 pueden resumirse, aunque sin limitación, en el esquema de reacción 1 general siguiente. La etapa de reacción clave según la presente invención, es decir las reacciones de los compuestos 5 a 8, pueden llevarse a cabo mediante la reacción con un compuesto D, preferentemente el compuesto 6 (ruta de Suzuki-Miyaura) o mediante la reacción con el compuesto 7 (ruta de Sonogashira):



Esquema 1

Según la presente invención, la pareja de reacción de la primera reacción de Suzuki-Miyaura es el ácido 4-clorofenilborónico (3). La pareja de reacción de la segunda reacción de Suzuki-Miyaura es un boronato de vinil-éter de fórmula (D), tal como vinilboronato de catecol o vinilboronato de pinacol (pinacol-éster de ácido 1-etoxietén-2-borónico, 6), siendo especialmente preferente el vinilboronato de pinacol. A menos que se indique explícitamente lo contrario, los compuestos (D) o (6) se encuentran presentes como mezclas de sus isómeros E/Z. La reacción se lleva a cabo en presencia de catalizadores de paladio (Pd), más preferentemente $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y similares. Además, ambas reacciones de Suzuki-Miyaura tienen lugar bajo condiciones básicas (valores de pH superiores 7) en solventes o mezclas orgánicas de solventes orgánicos con agua. Las bases preferentes según la presente invención son bases orgánicas o bases de metal alcalino, más particularmente $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, Na_2CO_3 , LiOH y similares. Los solventes orgánicos preferentes son tolueno, dimetilformamida (DMF) o mezclas de dioxano y agua. Después de la segunda reacción de Suzuki-Miyaura, se obtiene el compuesto de fórmula (8) mediante reacción de ciclización en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y comprenden ácidos orgánicos e inorgánicos o minerales. Los ácidos preferentes según la presente invención son HCl , H_2SO_4 , HNO_3 , CF_3COOH y similares, resultando HCl especialmente preferente.

Según la presente invención, la pareja de reacción preferente en la reacción de Sonogashira es etiniltrimetilsilano (7). La reacción preferentemente se lleva a cabo en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y CuI en tolueno. Son bases fuertes en N-metil-2-pirrolidona (NMP) utilizadas posteriormente en la reacción para obtener el compuesto de fórmula (8), bases más fuertes que las utilizadas en las reacciones de Suzuki-Miyaura conjuntamente con catalizadores de paladio, tal como se ha indicado anteriormente. Dichas bases fuertes preferentemente son alcoholatos de metal alcalino y similares. Resulta especialmente preferente según la presente invención KOtBu utilizado en N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Las reacciones de Suzuki-Miyaura y de Sonogashira preferentemente se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de entre 70°C y 120°C o bajo reflujo del solvente o mezcla de solventes utilizada.

La reacción de Friedel-Crafts final, también denominada acilación de Friedel-Crafts, preferentemente tiene lugar en presencia de $(\text{COCl})_2$ y AlCl_3 en DMF y CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (ta). La expresión "temperatura ambiente" (ta) tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la temperatura ambiente del lugar en que se lleva a cabo la reacción sin ningún calentamiento o enfriamiento adicional. Según la presente invención, la temperatura ambiente preferentemente es de entre 18°C y 26°C , más preferentemente de entre 20°C y 24°C .

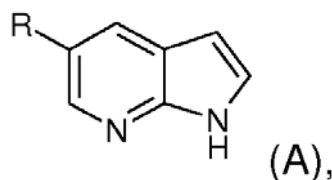
El término alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene uno a seis átomos de carbono, preferentemente de entre 2 y 4 átomos de carbono. El grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ más preferente según la presente invención es etilo.

La expresión "reacción de halogenación" tal como se ha indicado anteriormente es una reacción del producto de la primera reacción de Suzuki-Miyaura con un "reactivo de halogenación" seleccionado de entre N-yodosuccinimida (NIS) para producir un átomo de yodo u otros (por ejemplo I_2), o N-bromosuccinimida (NBS) para introducir un átomo de bromo en dicho producto de la primera reacción de Suzuki-Miyaura. La reacción con NIS preferentemente se lleva a cabo en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) y DMF. La reacción con NBS preferentemente se lleva a cabo en DMF.

Intermediarios

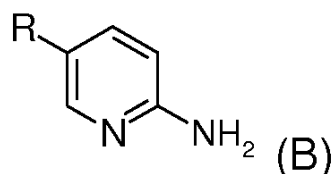
l) 7-azaindoles 5-sustituídos

El compuesto de fórmula (A):

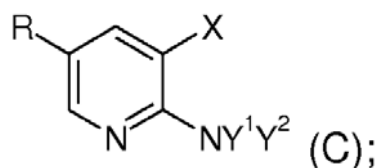


puede sintetizarse, por ejemplo, mediante un método en el que:

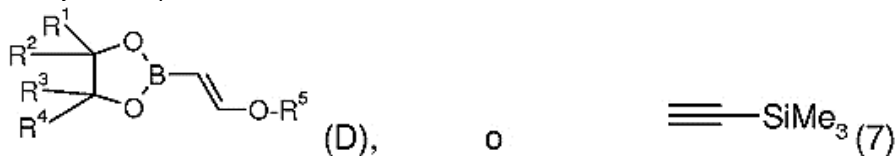
a) un compuesto de fórmula B:



se hace reaccionar en presencia de un reactivo de halogenación, opcionalmente seguido de la introducción de grupos protectores de amino, proporcionando un compuesto de fórmula C:



b) dicho compuesto de fórmula C se hace reaccionar adicionalmente en presencia de un catalizador de paladio, una base y un compuesto de fórmula D o 7:



proporcionando el compuesto de fórmula E o F, respectivamente:



y

- c-1) el compuesto de fórmula E se trata adicionalmente con un ácido, o
 c-2) el compuesto de fórmula F se trata adicionalmente con una base fuerte,

proporcionando un compuesto de fórmula A, en la que:

- 5 R es fenilo, que se encuentra no sustituido, o una, dos o más veces sustituido con halógeno, o
 -Br,
 R¹, R², R³ y R⁴ son todos metilos o, conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos,
 forman un anillo fenilo,
 R⁵ es alquilo C₁-C₆ o bencilo,
 10 X es -Br o -I, y
 Y¹ y Y² se seleccionan independientemente de entre bencilo, trifluoroacetilo, acetilo e hidrógeno.

A menos que se indique explícitamente lo contrario, los compuestos (D) y (E) se encuentran presentes como
 15 mezclas de sus isómeros E/Z.

La expresión "reactivo de halogenación" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a N-bromosuccinimida
 (NBS), N-yodosuccinimida (NIS) o peryodato sódico en combinación con yodo (I₂/NaIO₄). Para la yodación de un
 20 compuesto de fórmula B, la utilización de NIS en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) resulta especialmente
 preferente.

El término alquilo C₁-C₆ tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o
 ramificado que contiene uno a seis átomos de carbono, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo
 C₁-C₆ más preferente según la presente invención es etilo.

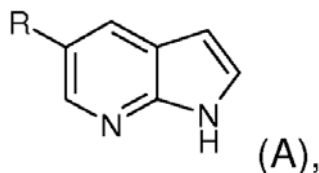
- 25 La expresión "grupos protectores de amino" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier grupo
 protector conocido por el experto en química orgánica para proteger los grupos amino frente a reacciones. Los
 grupos protectores de amino preferentes según la presente invención son bencilo, trifluoroacetilo y acetilo.

- Los catalizadores de paladio y bases preferentes tal como se utilizan en el procedimiento de obtención de los
 30 compuestos de fórmula A son iguales a los indicados anteriormente en relación a las reacciones según el Esquema
 1. En particular, la etapa de reacción b) que conduce a un compuesto de fórmula E tal como se ha indicado
 anteriormente preferentemente se lleva a cabo en presencia de PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ como catalizador de paladio y
 LiOH como base. La etapa de reacción b) que conduce a un compuesto de fórmula F tal como se ha indicado
 35 anteriormente se lleva a cabo preferentemente en presencia de Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI y tetrametilguanidina (TMG).

La expresión "bases fuertes" se refiere a bases más fuertes que las utilizadas en las reacciones de Suzuki-Miyaura
 conjuntamente con los catalizadores de paladio tal como se ha indicado anteriormente. Preferentemente, la
 expresión "bases fuertes" se refiere a alcoholatos de metal alcalino y similares. Una base fuerte especialmente
 40 preferente según la presente invención es KOtBu, que preferentemente se utiliza en N-metil-2-pirrolidona (NMP).

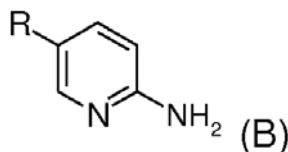
El término "ácido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a ácidos orgánicos e inorgánicos o minerales.
 Los ácidos preferentes según la presente invención son HCl, H₂SO₄, HNO₃, CF₃COOH y similares, resultando HCl
 especialmente preferente.

- 45 El compuesto de fórmula A tal como se ha indicado anteriormente:

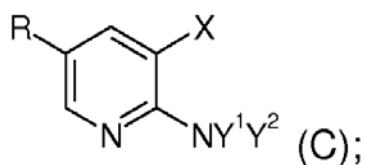


también puede obtenerse mediante un procedimiento en el que:

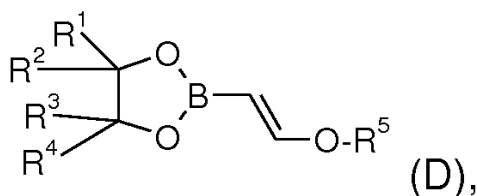
- a) un compuesto de fórmula B:



- 50 se hace reaccionar en presencia de N-bromosuccinimida (NBS) o N-yodosuccinimida (NIS) o peryodato
 sódico en combinación con yodo (I₂/NaIO₄), opcionalmente seguido de la introducción de grupos protectores
 de amino, proporcionando un compuesto de fórmula C:

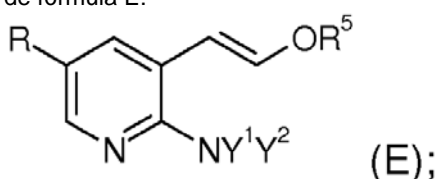


b) dicho compuesto de fórmula C se hace reaccionar adicionalmente en presencia de PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂, LiOH y un compuesto de fórmula D:



5

proporcionando un compuesto de fórmula E:



y

10

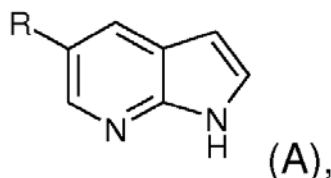
c-1) el compuesto de fórmula E se trata adicionalmente con HCl, proporcionando un compuesto de fórmula A, en la que R es fenilo, que se encuentra no sustituido o una o varias veces sustituido con halógeno, o -Br;

15

R¹, R², R³ y R⁴ son todos metilos, o conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos forman un anillo de fenilo, R⁵ es alquilo C₁-C₆ o bencilo, X es -Br o -I, y Y¹ e Y² se seleccionan independientemente de entre bencilo, trifluoroacetilo, acetilo e hidrógeno.

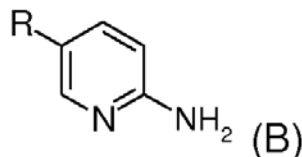
20

El compuesto de fórmula A también puede prepararse mediante el compuesto de fórmula F y la etapa de reacción c-2) tal como se ha indicado anteriormente,



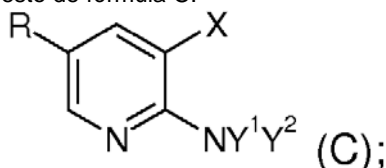
estando caracterizado dicho procedimiento porque:

a) un compuesto de fórmula B:



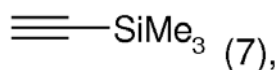
25

se hace reaccionar en presencia de N-bromosuccinimida (NBS) o N-yodosuccinimida (NIS) o peryodato sódico en combinación con yodo (I₂/NaIO₄), opcionalmente seguido de la introducción de grupos protectores de amino, proporcionando un compuesto de fórmula C:

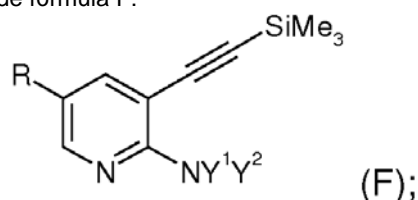


30

b) dicho compuesto de fórmula C se hace reaccionar adicionalmente en presencia de Pd(PPh₃)Cl₂, CuI, tetrametilguanidina (TMG) y el compuesto de fórmula 7:



proporcionando un compuesto de fórmula F:



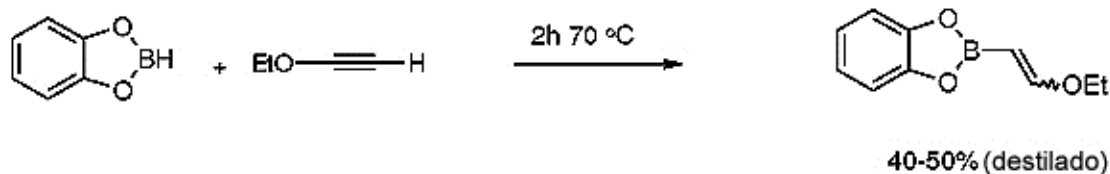
- 5 y
 c-2) dicho compuesto de fórmula F se hace reaccionar adicionalmente en presencia de KOtBu, proporcionando un compuesto de fórmula A, en la que R es fenilo, que se encuentra no sustituido o una o varias veces sustituido con halógeno, o
 -Br,
 X es -Br o -I, y
 10 Y¹ y Y² se seleccionan independientemente de entre bencilo, trifluoroacetilo, acetilo e hidrógeno.

- Dentro del procedimiento anteriormente indicado, la etapa de reacción a) preferentemente se lleva a cabo en presencia de N-yodosuccinimida (NIS) y ácido trifluoroacético,
 la etapa de reacción b) se lleva a cabo en presencia de Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, tetrametilguanidina y el compuesto de
 15 fórmula 7 en tolueno,
 la etapa de reacción c-2) se lleva a cabo en presencia de KOtBu en N-metil-2-pirrolidona, y
 R es -Br,
 X es -I, y
 20 Y¹ e Y² son ambos hidrógenos.

II) Vinilboronatos de pinacol

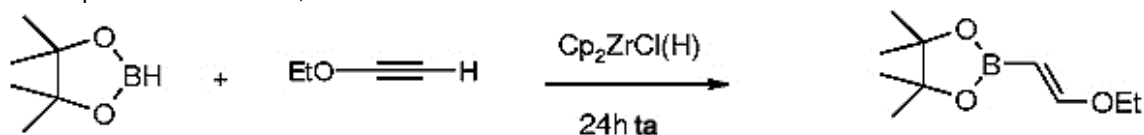
- Según la presente invención, la síntesis mejorada anteriormente indicada de los compuestos de fórmula A y posteriormente también del compuesto de fórmula 1, en particular se basa en la utilización de boronatos de vinilo en las reacciones de Suzuki-Miyaura correspondientes que conducen a los compuestos de fórmula A, en particular 5-Br-7-azaindol y 5-(4-Cl-fenil)-7-azaindol. La utilización de boronatos de vinilo y su preparación son generalmente conocidas de la técnica.

- El boronato de catecol vinil-éter (el compuesto de fórmula D, en la que R¹ a R⁴ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un anillo fenilo) puede prepararse siguiendo el procedimiento descrito en Satoh M., Miyaura N., Suzuki A., Synthesis 373, 1987, y siguiendo el esquema de reacción 2 siguiente:



Esquema 2

- 35 El boronato de pinacol vinil-éter (el compuesto de fórmula D, en la que R¹ a R⁴ son todos metilos) puede prepararse según el esquema de reacción 3, a continuación:



Esquema 3

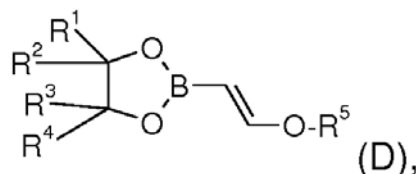
Sin embargo, ambas rutas de síntesis utilizan etoxiacetileno altamente inflamable, que conlleva tremendos problemas de seguridad al utilizarse a escala industrial.

5 Los boronatos de vinil-éter también han sido preparados mediante borilación deshidrogenante de alquenos. Dicha reacción consiste de una hidroboração catalítica de un alqueno con un monohidruro borano, seguido de la eliminación de hidrógeno. Los catalizadores de rodio, titanio y rutenio se utilizan con frecuencia en dicho tipo de reacción. Una cuestión importante con estos catalizadores es que muchos también son eficientes catalizadores de hidrogenación y, por lo tanto, puede producirse hidrogenación e hidroboração en competencia bajo las condiciones de reacción.

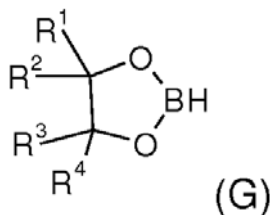
10 Sigue existiendo una necesidad de encontrar catalizadores capaces de llevar a cabo la borilación deshidrogenante sin hidroboração o hidrogenación en competencia del boronato de vinilo y para superar los problemas de seguridad anteriormente indicados.

15 Ahora se ha encontrado inesperadamente que con determinados catalizadores de rodio, rutenio o paladio de una lista de catalizadores utilizados comúnmente, el boronato de pinacol vinil-éter deseado se formó de manera prácticamente exclusiva. Sólo pudieron detectarse cantidades reducidas (aprox. 3%) del producto de hidroboração.

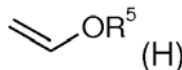
20 En consecuencia, en otra realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula D:



en la que el compuesto de fórmula G:



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula H:



25 en presencia de un catalizador de paladio, rodio o rutenio, proporcionando un compuesto de fórmula D, en la que: R¹, R², R³ y R⁴ son metilos o, conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un anillo fenilo, y R⁵ es alquilo C₁-C₆ o bencilo.

30 En una realización preferente se proporciona el procedimiento anteriormente indicado para la preparación de los compuestos de fórmula D, en la que R¹, R², R³ y R⁴ son todos metilos, y R⁵ es etilo.

35 En otra realización preferente, el procedimiento anteriormente indicado para la preparación de los compuestos de fórmula D se lleva a cabo en presencia de Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(NO₃)₂, Pd/C (5%), PdCl₂, Rh(OAc)₂ o RuCl₃.

En otra realización preferente, el procedimiento anteriormente indicado para la preparación de los compuestos de fórmula D se lleva a cabo en presencia de 0,05% a 0,5% molar de Pd(OAc)₂ a temperatura ambiente.

40 La expresión "temperatura ambiente" (ta) tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la temperatura ambiente del lugar en que se lleva a cabo la reacción sin ningún calentamiento o enfriamiento adicional. Según la presente invención, la temperatura ambiente preferentemente es de entre 18°C y 26 °C, más preferentemente de entre 20°C y 24°C.

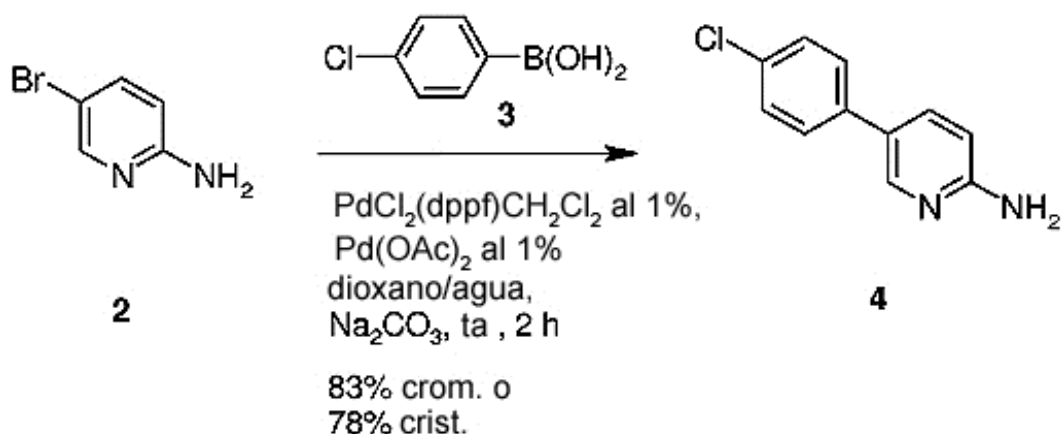
45 A continuación se ilustra la invención mediante los ejemplos de trabajo no limitativos adjuntos siguientes. Los Ejemplos 6, 7 y 8 se proporciona a título de ejemplos de referencia.

Ejemplos

Ejemplo 1

50

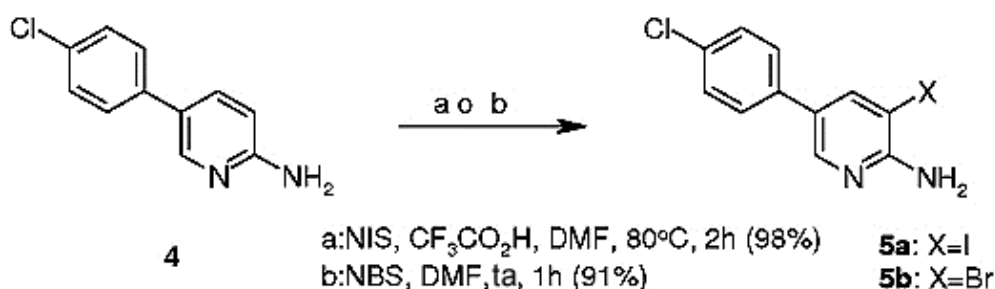
2-amino-5-(4-clorofenil)-piridina (4, primera reacción de Suzuki-Miyaura)



- 5 Se hace reaccionar la 2-amino-5-bromopiridina (2) con ácido 4-clorofenilborónico (3) en dioxano/agua en presencia de 2,2 equivalentes de Na_2CO_3 y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ al 1% molar más 1% molar de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 90°C durante 1,5 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el producto (4) se precipita en forma de la sal HCl mediante la adición de HCl (al 25%, 6 equiv.), seguido de la eliminación del dioxano bajo vacío. Se filtra la sal, se digiere en éter dietílico, se filtra y después se convierte en la amina libre mediante tratamiento con NaOH acuoso. Tras la filtración, se aísla el producto con un rendimiento de 78%. Alternativamente, el producto se aísla mediante cromatografía con un rendimiento de 83%. EM (Turbo pulverización): 207 (52%), 205 (M+H⁺, 100%), 170 (9%).

Ejemplo 2

- 15 Halogenación de 2-amino-5-(4-clorofenil)-piridina (4)



- 20 Se convirtió 2-amino-5-(4-clorofenil)-piridina (4) en el yoduro de aminopiridina (5a) y el bromuro de aminopiridina (5b). La yodación de (4) con yodo y AgSO_4 proporcionó una conversión de sólo 75% tras 3 días a temperatura ambiente. Se obtuvieron resultados mejores con NIS/TFA. Pudo prepararse el bromuro de piridina utilizando NBS.

a) Yodación de (4)

- 25 A una solución de (4) y ácido trifluoroacético (1,2 equiv.) en DMF se añadió N-yodosuccinimida (NIS, 1,1 equiv.) en DMF. Tras agitar durante 2,5 h a 80°C , se completó la reacción. Tras el tratamiento acuoso final, se aisló el producto 5a con un rendimiento de 98%. EM (Turbo pulverización): 331 (100%), 205 (42%), 122 (19%).

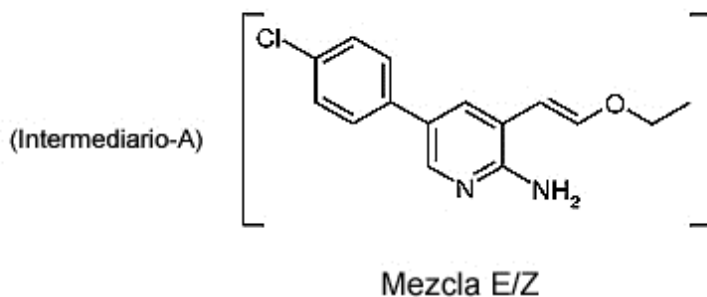
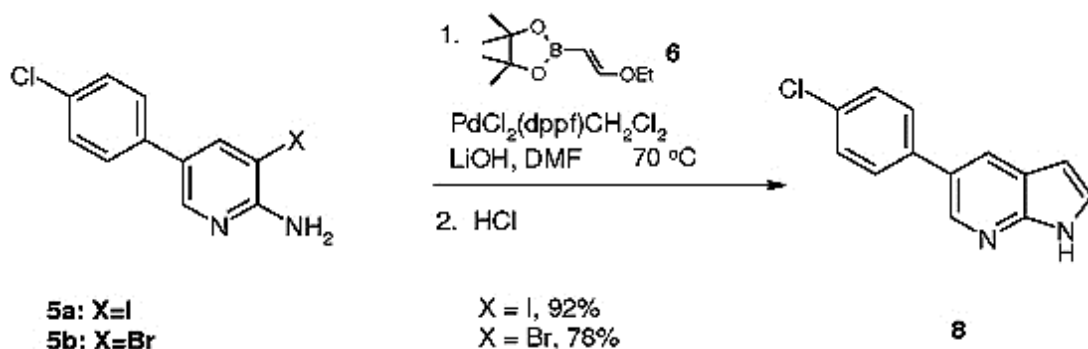
b) Bromación de (4)

- 30 A una solución de (4) en DMF se añadió N-bromosuccinimida y la solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras añadir la solución a agua, se precipitó el producto y después se filtró. Se eliminaron impurezas menores mediante digestión del producto en hexanos. Se aisló el bromuro de aminopiridina (5b) con un rendimiento de 91%. EM (CG-split): 284 (100%), 282 (77%, M), 168 (34%), 151 (14%), 140 (18%), 113 (10%).

Ejemplo 3

5-(4-Cl-fenil) azaindol (8, mediante la segunda reacción de Suzuki-Miyaura)

I. Acoplamiento de vinilboronato de pinacol



5

I-a) Ciclización del yoduro (5a):

10 A una mezcla de yodo (5a) y vinilboronato de pinacol (6, 1,3 equiv.) en DMF se añadió LiOH (3 equiv.) seguido de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3% molar) bajo una atmósfera inerte (Ar). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 18 h. El análisis de HPLC indicó una conversión completa en el éter vinílico "Intermediario A" (EM: (Turbo pulverización) 277 (33%), 275 (M+H⁺, 100%), 231 (22%), 229 (84%), 205 (11%)).

15 Tras enfriar a 50°C, se añadió HCl al 25% (15 equiv.). La mezcla se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h. Tras el tratamiento final se aisló el azaindol **8** en forma de un sólido cristalino con un rendimiento de 92%. EM (Turbo pulverización): 231 (26%), 229 (M+H⁺, 100%).

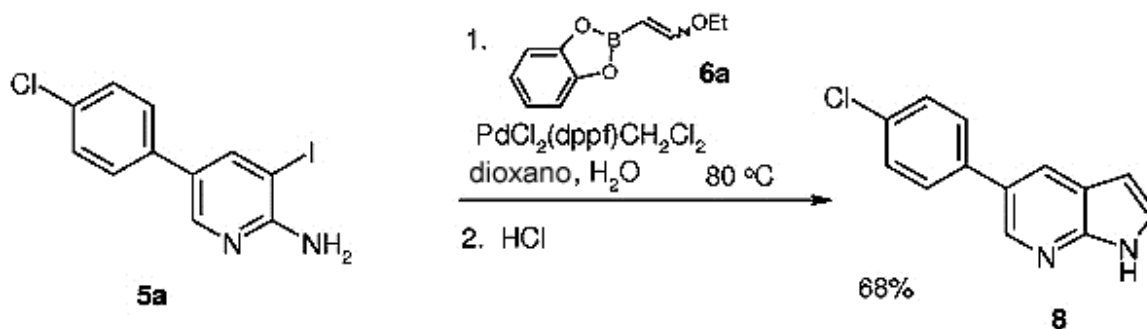
15

I-b) Ciclización del bromuro:

20 A una mezcla de bromo (5b) y vinilboronato de pinacol (6, 1,2 equiv.) en DMF se añadió LiOH (3 equiv.) seguido de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3% molar). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 18 h. El análisis de HPLC indicó una conversión completa en el intermediario éter vinílico. Tras enfriar la mezcla de reacción a 50°C, se

añadió HCl (al 25%) y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 1 h. En este punto se completó la reacción. Tras el tratamiento final se aisló el compuesto **8** en forma de un sólido cristalino con un rendimiento de 78%. EM (Turbo pulverización): 231 (35%), 229 (M+H⁺, 100%).

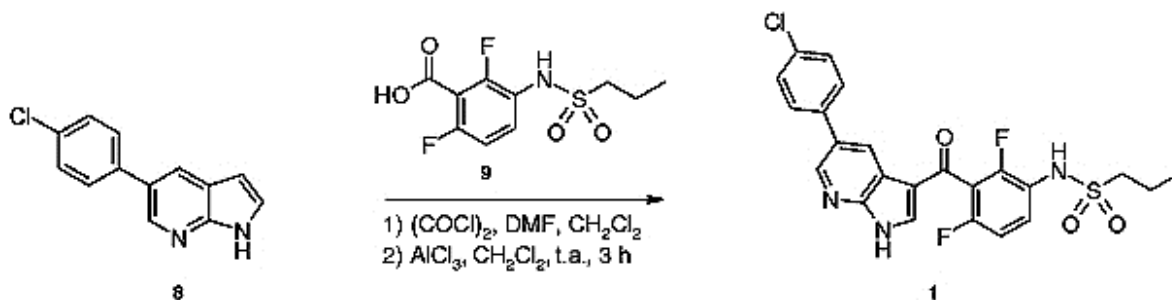
25 II. Acoplamiento de vinilboronato de catecol



A una mezcla de yodo (5a) y vinilboronato de catecol (6a, 1,1 equiv.) en dioxano/agua (80:20) se añadió LiOH (3 equiv.) seguido de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (3% molar). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 24 h. El análisis de HPLC indicó una conversión completa en el intermediario éter vinílico. Tras enfriar a 50°C, se añadió HCl al 25% (15 equiv.) y la mezcla se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h. Tras el tratamiento final se aisló el azaindol 8 en forma de un sólido cristalino con un rendimiento de 68%. EM (Turbo pulverización): 231 (26%), 229 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 4

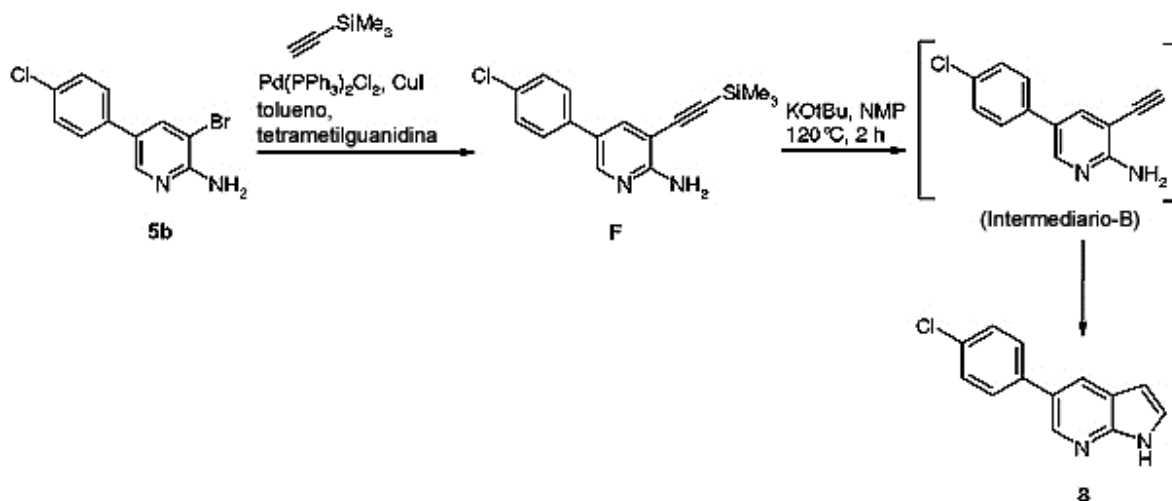
{3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico (1)



Una suspensión de ácido sulfonamida (9) (1,2 eq.) en CH₂Cl₂ se trató a temperatura ambiente con una cantidad cat. de DMF (0,11 eq.). Dentro de los primeros 30 min. se añadió una solución de cloruro de oxalilo (1,30 eq.) en CH₂Cl₂ y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h, formándose el cloruro de ácido correspondiente. Una suspensión de cloruro de aluminio (AlCl₃, 4 eq.) en CH₂Cl₂ se trató a 0°C con una solución de Cl-fenil-azaindol (8) en CH₂Cl₂. A la mezcla de reacción se añadió seguidamente a temperatura ambiente el cloruro de ácido recién preparado (indicado anteriormente). La agitación a temperatura ambiente durante 3 h, el tratamiento final acuoso y la cristalización a partir de THF/heptano proporcionaron el compuesto del título (1) en forma de unos polvos blanquecinos con un rendimiento de 85%. EM (Turbo pulverización): 509 (48%), 507 (M+NH₄⁺, 100%), 492 (40%), 490 (M+H⁺, 84%).

Ejemplo 5

5-(4-Cl-fenil)azaindol (8, mediante reacción de Sonogashira)



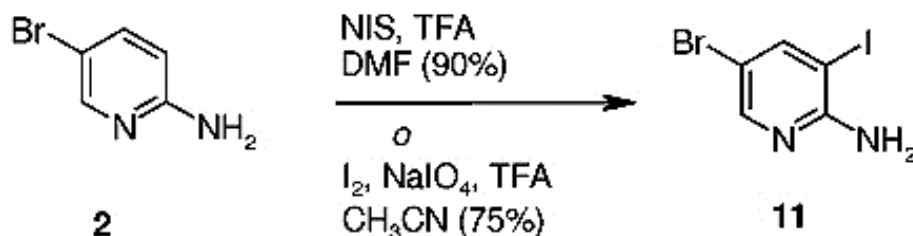
Una solución de bromo 5b en tolueno se desgasificó con argón y después se trató con PdCl₂(PPh₃)₂Cl₂ (0,17 eq.) y Cul (0,17 eq.) y se desgasificó nuevamente con argón. A la suspensión se añadió tetrametilguanidina (1,4 eq.) y etiltrimetilsilano (2 eq.) y se agitó a 100°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, tratamiento final extractivo y purificación cromatográfica, se recolectó el intermediario F con un rendimiento de 93%. EM (Turbo pulverización): 303 (49%), 301 (M+H⁺, 100%) Una solución del intermediario F en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) se trató a temperatura ambiente con *tert*-butilato de potasio (2 eq.). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el tratamiento final extractivo y la cristalización a partir de EtOH/agua,

se recogió el compuesto del título (8) con un rendimiento de 80%. EM (Turbo pulverización): 231 (26%), 229 (M+H⁺, 100%). Intermediario X: EM (Turbo pulverización): 231 (41%), 229 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

5

2-amino-5-bromo-3-iodopiridina (11)



10 a) Procedimiento de NIS:

A una solución de 2-amino-5-bromopiridina (2) en DMF se añadió ácido trifluoroacético (1,2 equiv.). A temperatura ambiente se añadió N-yodosuccinimida (1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. La HPLC indicaba una conversión completa.

15 Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se precipitó el producto mediante la adición de la mezcla de reacción a agua. Tras la neutralización con tiosulfato sódico y NaOH 1 N, se recogió el compuesto del título (11) mediante filtración en forma de un sólido marrón con un rendimiento de 90%.

b) Procedimiento con I₂/NaIO₄:

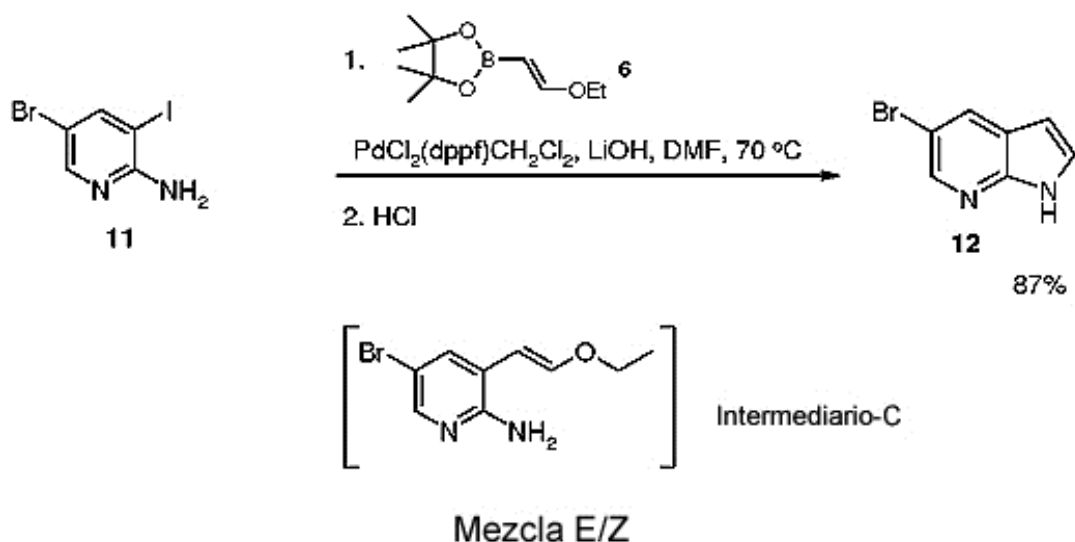
20

A una solución de 2-amino-5-bromopiridina (2) en acetonitrilo se añadió ácido peryodato sódico (0,4 equiv.) y yodo (0,65 equiv.). Se añadió ácido trifluoroacético (0,65 equiv.) durante 15 min. y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La HPLC indicó una conversión de 96% en este punto. Se añadió una solución acuosa de sulfito sódico, seguido de más agua para precipitar el producto, que se separó mediante filtración y se lavó con agua. Se aisló el compuesto del título (11) en forma de un sólido cristalino marrón con un rendimiento de 75%. EM (Turbo pulverización): 298 (M+H⁺, 100%)

25

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

30 5-bromo-7-azaindol (12, mediante reacción de Suzuki-Miyaura)



35

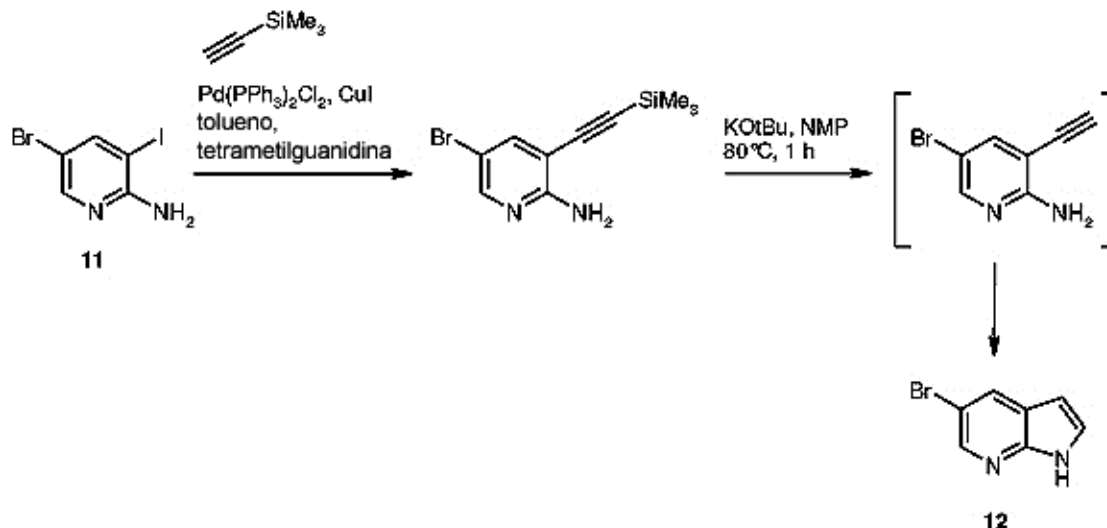
Se hizo reaccionar 2-amino-3-iodo-5-bromopiridina (11) con boronato de pinacol vinil-etil-éter (6, 1,3 equiv.) en presencia de LiOH (3 equiv.) y PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (1% molar). Tras 18 h a 70°C, se observó una conversión completa en el éter aminopiridín-vinílico (Intermediario C). El éter vinílico se hidrolizó inmediatamente mediante la adición de HCl al 25% y agitación de la mezcla de reacción a 50°C durante 1 h. El tratamiento final y la cristalización

a partir de tolueno/heptano proporcionó el compuesto del título (12) con un rendimiento de 87%. EM (Turbo pulverización): 199 ($M+H^+$, 100%) Intermediario: EM (Turbo pulverización): 243 ($M+H^+$), 199.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

5

5-bromo-7-azaindol (12, mediante reacción de Sonogashira)



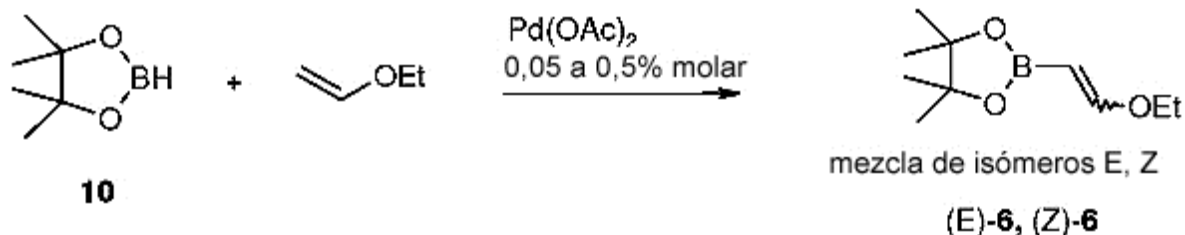
10 Una solución de 2-amino-3-yodo-5-bromopiridina (11) en tolueno se desgasificó con argón y después se trató con $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,17 eq.) y CuI (0,17 eq.) y se desgasificó nuevamente con argón. A la suspensión se añadió tetrametilguanidina (1,4 eq.) y etiltrimetilsilano (2 eq.) y se agitó a 80°C durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, con el tratamiento final extractivo se recolectó el intermediario con un rendimiento de 83% en forma de sólido marrón.

15 Una solución del intermediario en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) se trató a temperatura ambiente con *tert*-butilato de potasio (2 eq.). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el tratamiento final extractivo y la purificación cromatográfica, se recogió el compuesto del título (12) con un rendimiento no optimizado de 53%.

20

Ejemplo 9

Vinilboronato de pinacol (6)

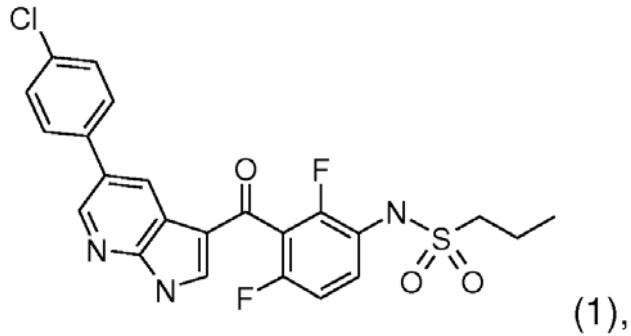


25

30 Se agitó el pinacolborano (10) y 4,1 equivalentes de éter etil-vinílico a temperatura ambiente en presencia de Pd(OAc)_2 al 0,05% molar hasta completarse la reacción (20 h). A continuación, se concentró la mezcla y el producto se destiló bajo vacío, proporcionando vinilboronato de pinacol (6) en forma de un líquido incoloro con un rendimiento de 83%. El producto consistía de una mezcla de isómeros *E/Z* (proporción de aprox. 2:1). EM (Turbo pulverización): 199 ($M+H^+$, 100%), 216 ($M+\text{NH}_4^+$).

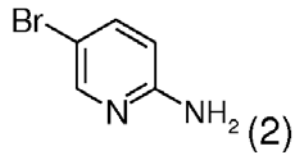
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 1,

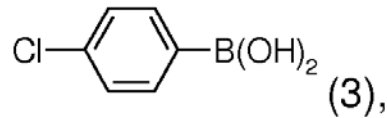


5 en la que:

a) el compuesto de fórmula 2,

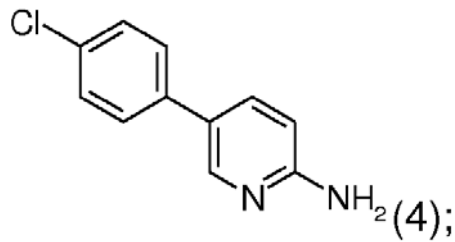


se hace reaccionar en presencia de un catalizador de paladio, una base y el compuesto de fórmula 3 (primera reacción de Suzuki-Miyaura),

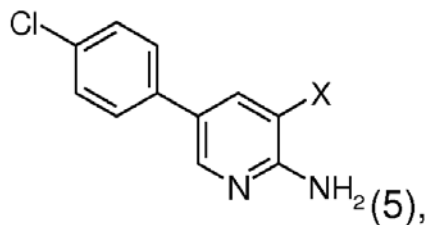


10

proporcionando un compuesto de fórmula 4:



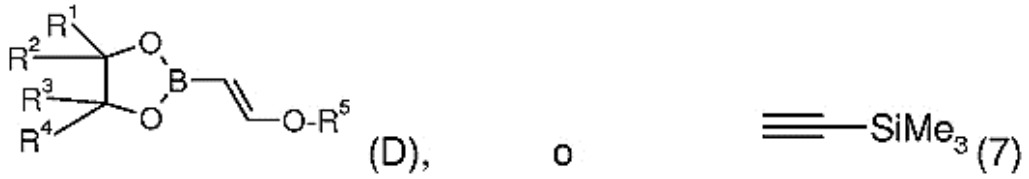
b) dicho compuesto de fórmula 4 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de un reactivo de halogenación, proporcionando un compuesto de fórmula 5:



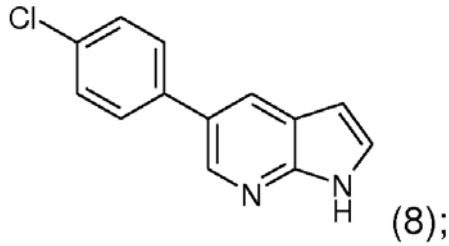
15

en la que X es I (5a) o Br (5b), y dicho compuesto de fórmula 5 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de:

c-1) un compuesto de fórmula (D) (segunda reacción de Miyaura), o
 c-2) un compuesto de fórmula 7 (reacción de Sonogashira)

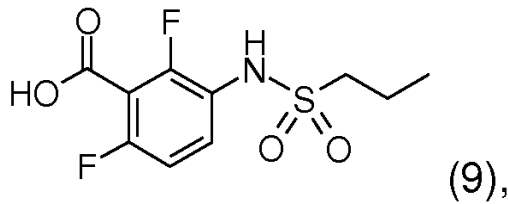


proporcionando un compuesto de fórmula 8:



5

y
d) dicho compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar seguidamente en presencia del compuesto de fórmula 9 y bajo las condiciones de la acilación de Friedel-Crafts,



10

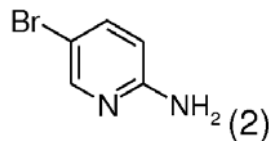
proporcionando el compuesto de fórmula 1, en la que:
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son todos metilos o, conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un anillo fenilo,

15

y
 R^5 es alquilo C_1 - C_6 o bencilo.

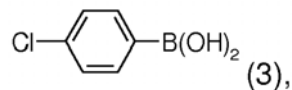
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que:

a) el compuesto de fórmula 2,

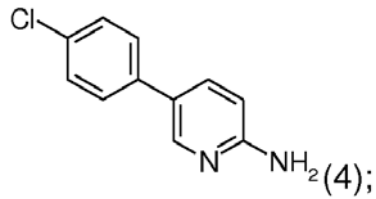


20

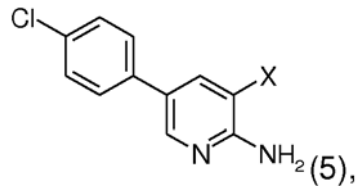
se hace reaccionar en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Na_2CO_3 y el compuesto de fórmula 3:



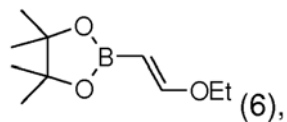
proporcionando un compuesto de fórmula 4:



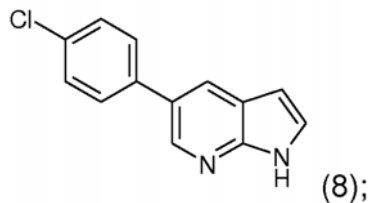
b) dicho compuesto de fórmula 4 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de N-yodosuccinimida (NIS) y CF_3COOH o N-bromosuccinimida (NBS), proporcionando un compuesto de fórmula 5:



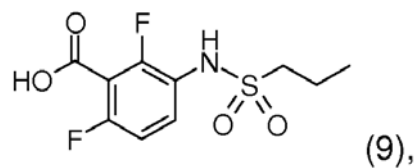
5 en la que X es -I (5a) o -Br (5b),
c-1) dicho compuesto de fórmula 5 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, LiOH y el compuesto de fórmula 6:



proporcionando un compuesto de fórmula 8:



10 yd) dicho compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar adicionalmente con el compuesto de fórmula 9:

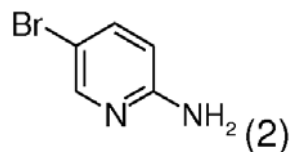


En presencia de $(\text{COCl})_2$ y AlCl_3 , para proporcionar el compuesto de fórmula 1.

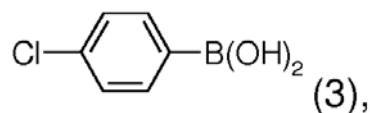
15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la etapa de reacción b) se lleva a cabo en presencia de NBS, proporcionando el compuesto de fórmula 5, en la que X es bromo (5b).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que:
a) el compuesto de fórmula 2,

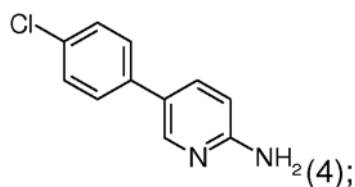
20



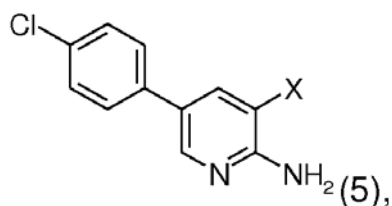
se hace reaccionar en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Na_2CO_3 y el compuesto de fórmula 3:



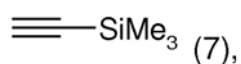
5 proporcionando un compuesto de fórmula 4:



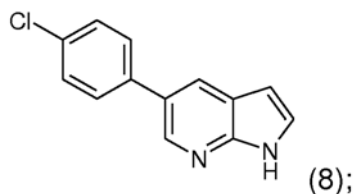
b) dicho compuesto de fórmula 4 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de N-yodosuccinimida (NIS) y CF_3COOH o N-bromosuccinimida (NBS), proporcionando un compuesto de fórmula 5:



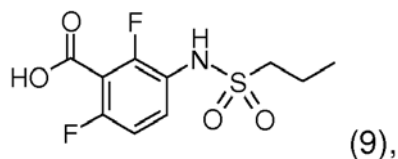
10 en la que X es -I (5a) o -Br (5b), c-2) dicho compuesto de fórmula 5 se hace reaccionar adicionalmente en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$, CuI , tetrametilguanidina (TMG) y el compuesto de fórmula 7:



seguido de la reacción con KOtBu , proporcionando el compuesto de fórmula 8:

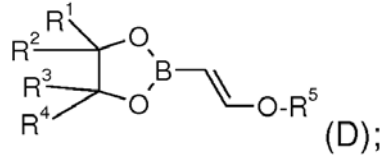


15 yd) dicho compuesto de fórmula 8 se hace reaccionar adicionalmente con el compuesto de fórmula 9:

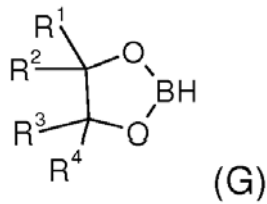


En presencia de $(\text{COCl})_2$ y AlCl_3 , para proporcionar el compuesto de fórmula 1.

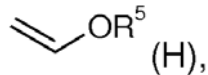
5. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que los compuestos de fórmula D



se obtienen mediante reacción de un compuesto de fórmula G:



con un compuesto de fórmula H:



10 en presencia de un catalizador de paladio, rodio o rutenio, proporcionando un compuesto de fórmula D, en la que:
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son todos metilos o, conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un anillo fenilo, y
 R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o bencilo.

15 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que: R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son todos metilos, y R^5 es etilo.

20 7. Procedimiento según la reivindicación 5 o 6, en el que dicho procedimiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador seleccionado de entre el grupo que consiste de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Pd/C , PdCl_2 , $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ o RuCl_3 .