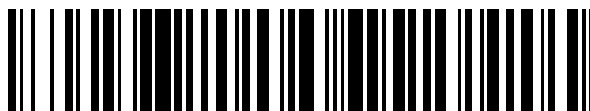


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 620**

51 Int. Cl.:

C07C 303/22 (2006.01)

C07C 303/38 (2006.01)

C07D 209/22 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2006 E 06800157 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 1907355**

54 Título: **Proceso para la síntesis de haluros de sulfonilo y sulfonamidas a partir de sales de ácido sulfónico**

30 Prioridad:

21.07.2005 US 701158 P

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

19.01.2016

73 Titular/es:

**ZIARCO PHARMA LTD (100.0%)
Lombard House Business Centre, 12/17 Upper
Bridge Street
Canterbury, Kent CT1 2NF, GB**

72 Inventor/es:

**MICHALAK, RONAL STANLEY;
HELOM, JEAN LOUISE y
ZELDIS, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 556 620 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 para la síntesis de haluros de sulfonilo y sulfonamidas a partir de sales de ácido sulfónico

- 5 Esta solicitud reivindica beneficio de prioridad respecto a la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con n.º de serie 60/701.158 presentada el 21 de julio de 2.005.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a procesos para la preparación de haluros de sulfonilo y sulfonamidas útiles como intermedios en la preparación de, por ejemplo, productos farmacéuticos, y para la preparación de sulfonamidas útiles como productos farmacéuticos.

Antecedentes de la invención

- 15 Los cloruros de sulfonilo se usan ampliamente en la industria química tal como para la preparación de colorantes, resistencias litográficas y productos farmacéuticos. Pueden transformarse adicionalmente en otros grupos funcionales tales como sulfonas aromáticas (por sulfonilación de Friedel-Crafts de sustratos aromáticos) o sulfonamidas (por reacción con aminas) (véase, por ejemplo *Kirk-Otmer Encyclopedia of Chemical Technology*). Las sulfonamidas son grupos funcionales integrales de una amplia diversidad de fármacos de molécula pequeña terapéuticos, tales como agentes antibacterianos, diuréticos e inhibidores de cPLA₂.

- 20 Una preparación típica de cloruros de sulfonilo implica la reacción de la sal sódica de un ácido sulfónico con pentacloruro de fósforo, en ocasiones en combinación con oxiclورو de fósforo o cloruro de tienilo, frecuentemente con calentamiento de la mezcla de reacción (véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., John Wiley & Sons, 1992, pág. 499). Estas condiciones de reacción relativamente duras son inadecuadas para la preparación de cloruros de sulfonilo con impedimentos estéricos tales como cloruros de arilalquilsulfonilo y similares, lo que puede dar como resultado bajos rendimientos debido a la eliminación de dióxido de azufre (Nakayama et al., Tet Lett., 1984, 25, 4553-4556). Un método más moderado usado menos frecuentemente para la síntesis de cloruros de sulfonilo es la reacción de las sales de tetrabutylamonio de ácidos sulfónicos con trifenilfosfina/cloruro de sulfonilo (Widlanski et al., Tet. Lett., 1992, 33, 2657-2660), un método que sufre la desventaja de una pobre eficacia atómica.

- 25 Numerosos haluros de sulfonilo con impedimentos estéricos tales como cloruro de (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo y otros haluros de aril- y heteroaril-alquilsulfonilo se usan específicamente en la preparación de los inhibidores de cPLA₂ para el tratamiento de asma o trastornos artríticos y reumáticos como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2003/048122. Como se ha analizado anteriormente, estos intermedios pueden ser difíciles de preparar debido a la pérdida de dióxido de azufre a mayores temperaturas y la formación de cantidades significativas de impurezas. De esta manera, se necesitan métodos nuevos y mejorados para la preparación de estos compuestos y las sulfonamidas correspondientes. Los métodos proporcionados en este documento ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

Sumario de la invención

- 30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un proceso sintético que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



en la que:

- 50 Ar es fenilo sustituido con un grupo perhaloalquilo en la posición 2 del mismo; R es metileno;

M es un ión metálico del Grupo I o II;

- 55 q es 1 cuando M es un ión metálico del Grupo I;

o q es 2 cuando M es un ión metálico del Grupo II; y

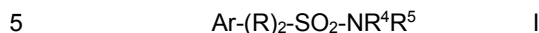
z es 1;

- 60 con un reactivo de sustitución de halógeno en presencia de una cantidad catalítica de agua y en presencia de un co-catalizador durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula III:



- 65 en la que X es halógeno.

En algunas realizaciones, los procesos sintéticos de la presente invención incluyen adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con un reactivo de amina, opcionalmente en presencia de una base, durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula I:



en la que:

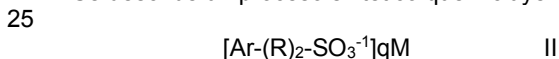
R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{18}$, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, heterocicloalquilo, ciano, nitro OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo y heteroarilo;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

Se describe un proceso para la preparación de haluros de sulfonilo y sulfonamidas, tales como haluros de aril- y heteroaril-alquilsulfonilo y aril- y heteroaril-alquilsulfonamidas, incluyendo cloruro de (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo y (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonamida, que son intermedios en la síntesis de ciertos inhibidores de cPLA_2 . En algunas realizaciones, los procesos implican la formación del intermedio ácido sulfónico antes de la conversión en el haluro de sulfonilo.

Se describe un proceso sintético que incluye hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



en la que:

Ar es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{18}$, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, heterocicloalquilo, ciano, nitro, OH, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, perhaloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, NR^1R^2 , NR^1COR^3 , COR^3 , COOR^3 , OCOR^3 , ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo y heteroarilo;

R es alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$;
o cualquiera de R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, puede formar un heterociclo de 5 o 6 miembros;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$;

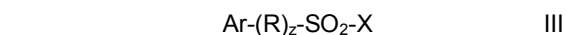
M es un ión metálico del Grupo I o II;

q es 1 cuando M es un ión metálico del Grupo I;

o q es 2 cuando M es un ión metálico del Grupo II; y

z es 0 o 1;

con un reactivo de sustitución de halógeno en presencia de una cantidad catalítica de agua y en presencia de un co-catalizador durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula III:



en la que X es halógeno.

En algunas realizaciones, el proceso de la presente invención incluye adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con un reactivo de amina, opcionalmente en presencia de una base, durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula I:



en la que:

R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{18}$, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, heterocicloalquilo, ciano, nitro, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo y heteroarilo;

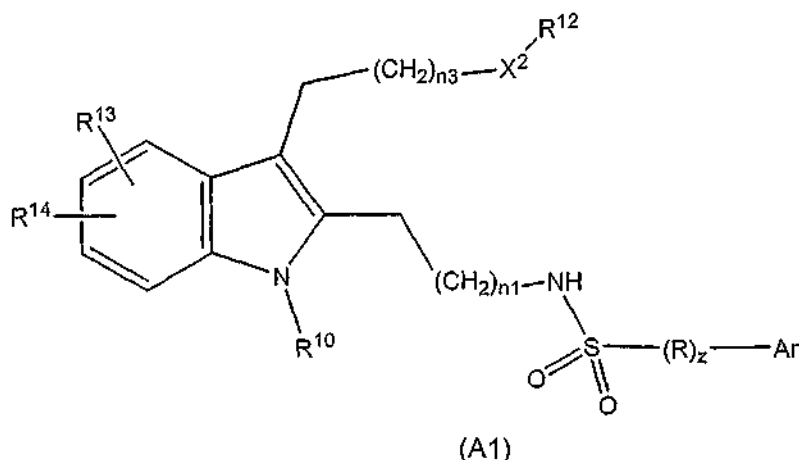
o R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros.

En algunas realizaciones de los procesos de la presente invención, el compuesto de Fórmula I se forma sin aislar el compuesto de Fórmula III.

El compuesto de fórmula III es útil como un intermedio químico para preparar inhibidores de cPLA₂ incluyendo, por ejemplo, ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[[[3,4-diclorobencil]sulfonil]amino]etil}-1H-indol-3-il]propil}benzoico, ácido 4-{3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-[[[2-(trifluorometil)bencil]sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico, ácido 4-{3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico y ácido 4-{3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-[[[2-(trifluorometoxi)bencil]sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico. Los inhibidores de cPLA₂ ejemplares y los métodos intermedios útiles para la preparación de los mismos se desvelan y reivindican en las siguientes solicitudes: PCT/US2002/038311, presentada el 02 de diciembre de 2.002 (publicada como WO 2003/048122); PCT/US2004/023247, presentada el 19 de julio de 2.004 (publicada como WO 2005/012238); PCT/US2004/038335, presentada el 16 de noviembre de 2.004 (publicada como WO 2005/049566); PCT/US2005/005624, presentada el 23 de febrero de 2.005 (publicada como WO 2005/082843); PCT/US2005/009746, presentada el 14 de marzo de 2.005 (publicada como WO 2005/097727); PCT/US2005/029338, presentada el 18 de agosto de 2.005 (publicada como WO 2006/023611); solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 10/930.534 (presentada el 31 de agosto de 2.004); solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 10/948.004 (presentada el 23 de septiembre de 2.004); y solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de 11/442.199 (presentada el 26 de mayo de 2.006).

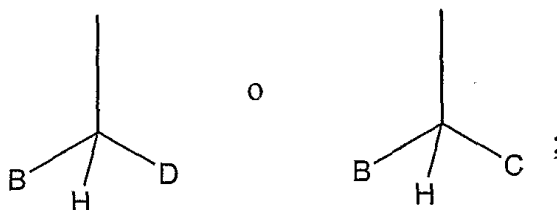
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procesos para preparar tales inhibidores de cPLA₂ que comprenden preparar un compuesto de Fórmula III de acuerdo con un proceso de la invención y convertir el compuesto de Fórmula III en un inhibidor de cPLA₂. En algunas realizaciones, los inhibidores de cPLA₂ incluyen ácido 4-{3-[1-benzhidril-5-cloro-2-{2-[[[3,4-diclorobencil]sulfonil]amino]etil}-1H-indol-3-il]propil}benzoico, ácido 4-{3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-[[[2-(trifluorometil)bencil]sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico, ácido 4-{3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-[[[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico y ácido 4-{3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-[[[2-(trifluorometoxi)bencil]sulfonil]amino]etil]-1H-indol-3-il]propil}benzoico.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procesos para la preparación de inhibidores de cPLA₂ que tienen la Fórmula (A1):



en la que:

Ar, R y z son como se definen en la reivindicación 1;
R¹⁰ se selecciona de las fórmulas -(CH₂)_n-A, -(CH₂)_n-S-A, o -(CH₂)_n-O-A, en las que A se selecciona de los restos:



en los que:

D es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CF₃ o -(CH₂)₁₋₃-CF₃;
B y C se seleccionan independientemente de grupos fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo y pirrolilo, cada

uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3, preferentemente 1 a 2, sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, o mediante un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

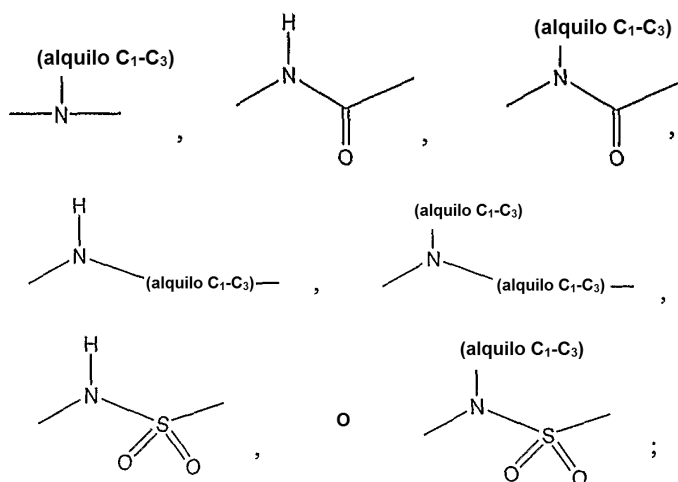
n es un número entero de 0 a 3;

n₁ es un número entero de 1 a 3;

n₃ es un número entero de 0 a 3;

n₄ es un número entero de 0 a 2;

X² se selecciona de -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -C(O)-,

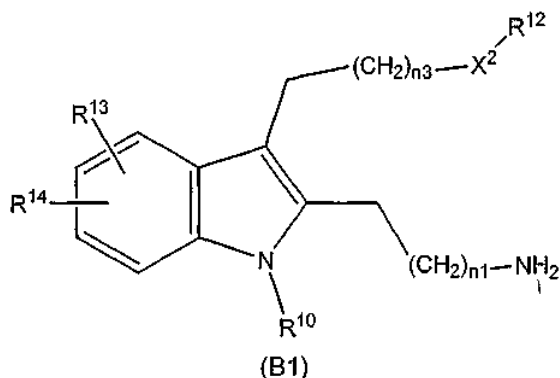


R¹² es un resto de anillo seleccionado de los grupos fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrolilo, estando sustituido el resto de anillo con un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n4}-CO₂H o un ácido farmacéuticamente aceptable igual o parecido; y también opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), o -NO₂;

R¹³ se selecciona de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), o -NO₂;

R¹⁴ se selecciona de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, -N-C(O)-N(alquilo C₁-C₃)₂, -N-C(O)-NH(alquilo C₁-C₃), -N-C(O)-O-(alquilo C₁-C₃), -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S-cicloalquilo C₃-C₆, -S-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, -SO₂-cicloalquilo C₃-C₆, -SO₂-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₆, -O-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, bencilo, benciloxi, morfolino u otros heterociclos tales como pirrolidino, piperidina, piperizina, furano, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol o isoxazol, estando los anillos de cada uno de estos grupos R¹⁴ cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, -SO₂(alquilo C₁-C₃), -SO₂NH(alquilo C₁-C₃), -SO₂N(alquilo C₁-C₃)₂, o OCF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, R¹⁰ es difenilmetilo.

En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la Fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara haciendo reaccionar el compuesto que tiene la Fórmula III con un compuesto que tiene la Fórmula (B1):

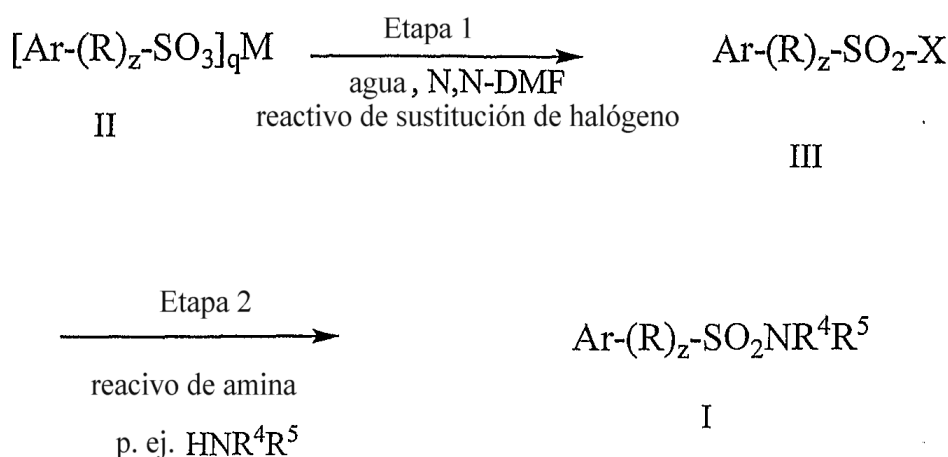


en la que R¹² es un resto de anillo seleccionado de los grupos fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrolilo, estando sustituido el resto de anillo con un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n4}-CO₂H en la que el grupo carboxi está opcionalmente protegido con un grupo protector y el resto de anillo también está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), o -NO₂; y R¹⁰, R¹³, R¹⁴, X², n₁, n₃ y n₄ son como se ha definido anteriormente para dar una sulfonamida y, si el grupo carboxi está protegido por un grupo protector, el grupo protector se retira de la sulfonamida resultante.

Los compuestos que tienen la Fórmula II: [Ar-(R)_z-SO₃⁻¹]_qM donde Ar, R, y q son como se han definido anteriormente y z es 1 pueden prepararse como se describe en el documento WO 2005/082843, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

En el Esquema 1 se proporciona un esbozo general de algunas realizaciones de los procesos de la presente invención, donde los miembros constitutivos de los compuestos representados de las Fórmulas I, II y III se han definido anteriormente en este documento.

Esquema I



Como se muestra en el Esquema I, las sales de ácido sulfónico de Fórmula II pueden convertirse en haluros de sulfonilo de Fórmula III por reacción con un reactivo de sustitución de halógeno en presencia de una cantidad catalítica de agua y en presencia de un co-catalizador tal como N,N-dimetilformamida.

Los reactivos de sustitución de halógeno, como se usa en este documento, son reactivos que pueden convertir el sustituyente distinto de halógeno del compuesto de Fórmula II (tal como, por ejemplo, H, OH o OM) en un sustituyente de halógeno. Los reactivos de sustitución de halógeno de la presente invención, por ejemplo, pueden convertir un resto de sal de ácido sulfónico o resto de ácido sulfónico en un resto de haluro de sulfonilo. Se conocen en la técnica numerosos reactivos que son capaces llevar a cabo la conversión de ácido sulfónico a haluro de sulfonilo. Algunos reactivos de sustitución de halógeno preferidos incluyen SOCl₂, POCl₃, CCl₄/trifenilfosfina, cloruro de oxalilo y bromuro de oxalilo. En algunas realizaciones más preferidas, el reactivo de sustitución de halógeno es cloruro de oxalilo. En general, el reactivo de sustitución de halógeno se usa en un exceso molar, respecto al compuesto de Fórmula II. Preferentemente, el reactivo de sustitución de halógeno se emplea en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes o mayor, respecto a la cantidad de compuesto de Fórmula II. Por ejemplo, el cloruro de oxalilo puede usarse como el reactivo de sustitución de halógeno en un exceso molar, por ejemplo, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4 equivalentes; de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes o de aproximadamente 2,1 a aproximadamente 2,6 equivalentes con respecto a la cantidad de reactivo de sal de ácido sulfónico (compuesto de Fórmula II). Un experto en la materia reconocerá que la cantidad de reactivo de sustitución de halógeno usado dependerá, entre otros, de la cantidad de disolvente y la naturaleza y reactividad de los materiales de partida y disolventes.

Como se muestra en la Etapa 1 del Esquema 1, la reacción del compuesto de Fórmula II y el reactivo de sustitución de halógeno se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de agua. Aunque sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que la cantidad catalítica de agua facilita la formación del cloruro de sulfonilo a partir de la sal de sodio formando en primer lugar el ácido sulfónico protonado correspondiente, que es más fácil de convertir en el cloruro de sulfonilo y puede hacerse en condiciones moderadas, tal como usando cloruro de oxalilo a temperatura ambiente o menor. La relación molar de cantidad catalítica de agua a compuesto de Fórmula II en general es menor de aproximadamente 0,5:1, o de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 0,4:1, o

aproximadamente 0,3:1.

En general, la reacción del compuesto de Fórmula II con el reactivo de sustitución de halógeno se realiza en presencia de un co-catalizador. Aunque sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que el co-catalizador facilita la formación de cloruro de sulfonilo. Los co-catalizadores adecuados incluyen N,N-dialquilformamidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida, así como otros reactivos útiles como co-catalizadores para reacciones de halogenación de ácido sulfónico, por ejemplo, óxido de trifenilfosfina. El co-catalizador generalmente se proporciona en una cantidad suficiente para acelerar la velocidad de reacción. En algunas realizaciones, el co-catalizador está presente en menos de aproximadamente un equivalente respecto a la cantidad de reactivo de sal de ácido sulfónico. En algunas realizaciones preferidas, el co-catalizador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 equivalentes, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 equivalentes, respecto a la cantidad de reactivo de sal de ácido sulfónico. Un experto en la materia reconocerá que la cantidad de co-catalizador usada dependerá de, entre otros, la cantidad de disolvente y la naturaleza y reactividad de los materiales de partida y disolventes.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula II con el reactivo de sustitución de halógeno se realiza en un sistema de disolvente que incluye al menos un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el sistema de disolvente puede incluir dos o más disolventes. Los disolventes adecuados para inclusión en el sistema de disolvente incluyen disolventes orgánicos apróticos, disolventes orgánicos apróticos polares, disolventes orgánicos apróticos no polares, disolventes orgánicos apróticos miscibles en agua y disolventes orgánicos apróticos inmiscibles en agua. En algunas realizaciones, el sistema de disolvente incluye uno o más de tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dioxano, acetona, tolueno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, metil t-butil éter y éter etílico. En algunas realizaciones preferidas, el sistema de disolvente incluye o consiste en tetrahidrofurano.

La reacción de sustitución de halógeno puede realizarse a cualquier temperatura adecuada. Generalmente, la reacción se realiza a una temperatura por debajo de temperatura ambiente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la reacción puede realizarse a o por debajo de aproximadamente 5 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención y como se muestra en la Etapa 2 del Esquema 1, los haluros de sulfonilo de Fórmula III pueden reaccionar con un reactivo de amina, opcionalmente en presencia de una base, durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula I:



donde las variables constituyentes son como se han definido en este documento.

Ventajosamente, de acuerdo con algunas realizaciones de la invención, no es necesario aislar el haluro de sulfonilo de fórmula III antes de la reacción con el reactivo de amina.

En general, cuando se emplea un exceso de reactivo de sustitución de halógeno para la reacción con el compuesto de Fórmula II, es ventajoso que el reactivo de sustitución de halógeno en exceso que queda después de la reacción se retire o destruya, antes de la reacción del haluro de sulfonilo con un reactivo de amina, para evitar la formación de impurezas. En algunas realizaciones, el reactivo de sustitución de halógeno en exceso puede destruirse por adición de un reactivo químico, por ejemplo, una cantidad pequeña de agua. Preferentemente, debería usarse una cantidad mínima de agua para destruir el reactivo de sustitución de halógeno en exceso, tal como cloruro de oxalilo, cuando los haluros de sulfonilo de Fórmula III, tal como, cloruro de (2-trifluorometil-fenil)-metanosulfonilo son sensibles a la hidrólisis. Como alternativa, el reactivo de sustitución de halógeno en exceso puede retirarse, por ejemplo, por uno o más de destilación; destilación a presión reducida; destilación facilitada adicionalmente por adición de un co-disolvente; o destilación a presión reducida facilitada adicionalmente por la adición de un co-disolvente; cuando el reactivo de sustitución de halógeno en exceso se retira por destilación, no es necesario que la destilación continúe hasta sequedad.

Como se usa en este documento, la expresión "reactivo de amina" pretende significar un reactivo que es una amina capaz de participar en la reacción con el compuesto de Fórmula III para producir una sulfonamida de Fórmula I, o un reactivo que proporciona tal amina. En algunas realizaciones, el reactivo de amina tiene la Fórmula HNR^4R^5 , donde R^4 y R^5 son como se ha definido anteriormente. De esta manera, los reactivos de amina incluyen amoniaco, aminas primarias y secundarias, así como reactivos que son capaces de liberar o producir una amina de la Fórmula HNR^4R^5 , tal como NH_4OH . En algunas realizaciones, el reactivo de amina puede estar en una forma pura, tal como amoniaco gaseoso o dimetilamina. En algunas realizaciones preferidas, el reactivo de amina es amoniaco gaseoso o NH_4OH .

En la etapa de aminación del Esquema 1, cuando se usa una cantidad en exceso del reactivo de amina, puede formarse una sal inorgánica de haluro de amonio. Tales sales inorgánicas de haluro de amonio pueden retirarse convenientemente de la solución de reacción por técnicas convencionales, por ejemplo, por filtración.

La aminación del compuesto de Fórmula III (como se muestra en la Etapa 2 del Esquema 1) puede llevarse a cabo en un sistema de disolvente que puede incluir uno o más disolventes orgánicos; por ejemplo un único disolvente orgánico o una mezcla de dos o más disolventes orgánicos. Los disolventes adecuados para inclusión en el sistema de disolvente incluyen uno o más de tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dioxano, acetona, tolueno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, metil t-butiléter y éter etílico.

En algunas realizaciones, el sistema de disolvente para la aminación incluye, además de cualquier disolvente orgánico, una pequeña cantidad de agua. Se cree que la presencia de una pequeña cantidad de agua en el sistema de disolvente facilita la disolución del reactivo de amina. Es ventajoso mantener la cantidad de agua en el sistema de disolvente a un mínimo si los haluros de sulfonilo de Fórmula III, tal como cloruro de (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo, son sensibles a la hidrólisis. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad de agua está presente en menos de aproximadamente un equivalente respecto a la cantidad de reactivo de haluro de sulfonilo. Un sistema de disolvente preferido incluye una pequeña cantidad de agua y tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula III y el reactivo de amina se realiza en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen amoniaco, trialkilaminas inferiores (es decir, C₁₋₆), piridina o una base inorgánica tal como carbonatos o bicarbonatos metálicos. En muchos casos, se prefiere que el reactivo de amina funcione también como la base, particularmente cuando el reactivo de amina es amoniaco, o es de un tamaño relativamente pequeño, por ejemplo, una mono- o di-alkilamina inferior (es decir, C₁₋₆).

La reacción del compuesto de Fórmula III con el reactivo de amina puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada. En general, la reacción se realiza a una temperatura por debajo de temperatura ambiente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la reacción se puede realizar a una temperatura de menos de aproximadamente -10 °C. En algunas realizaciones preferidas, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -10 °C.

Las sales de ácido sulfónico de Fórmula II pueden ser cualquiera de una diversidad de sales de ácido sulfónico orgánico. En algunas realizaciones, Ar en el compuesto de Fórmula III es fenilo opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, ciano, nitro, OH, haloalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, perhaloalcoxi C₁₋₃, NR¹R², NR¹COR³, COR³, COOR³, OCOR³, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroalquiloxi, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo y heteroarilo.

En algunas realizaciones, Ar en el compuesto de Fórmula III es fenilo sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, perhaloalcoxi C₁₋₃, halógeno, CN, NO₂, NR¹R² y NR¹COR³.

En algunas realizaciones, Ar en el compuesto de Fórmula III es un grupo fenilo disustituido que lleva sustituyentes en las posiciones 2 y 6; o un grupo fenilo disustituido que lleva sustituyentes en las posiciones 3 y 4; o un grupo fenilo monosustituido que lleva un sustituyente en la posición 2. En algunas realizaciones, los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, por ejemplo, cloro, alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, alcoxi C₁₋₆, por ejemplo metoxi, perhaloalquilo C₁₋₃, por ejemplo trifluorometilo y perhaloalcoxi C₁₋₃, por ejemplo trifluorometoxi.

En algunas realizaciones, Ar en el compuesto de Fórmula III es fenilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de haloalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₃ y perhaloalcoxi C₁₋₃. En algunas realizaciones, Ar en el compuesto de Fórmula III es fenilo sustituido con un grupo perhaloalquilo en la posición 2 del mismo. En algunas realizaciones, Ar en el compuesto de Fórmula III es 2-trifluorometilfenilo. En otras realizaciones, Ar en el compuesto de Fórmula III es fenilo sustituido con un grupo perhaloalcoxi en la posición 2 del mismo, por ejemplo, 2-trifluorometoxifenilo. En otras realizaciones más, Ar en el compuesto de Fórmula III es fenilo sustituido con dos halógenos en las posiciones 3 y 4 del mismo, por ejemplo 3,4-diclorofenilo. En realizaciones adicionales, Ar en el compuesto de Fórmula III es fenilo sustituido con grupos en las posiciones 2 y 6 del mismo, por ejemplo, 2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilo.

En algunas realizaciones, z es 1. En otras realizaciones adicionales, z es 1, y R es alquileo C₁₋₄, por ejemplo metileno.

En algunas realizaciones, X es Cl. En algunas realizaciones, M es el ión Na⁺ o el ión K⁺, preferentemente el ión Na⁺.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo sustituido con un grupo perhaloalquilo en la posición 2 del mismo; R es metileno o etileno; M es el ión Na⁺ o el ión K⁺; X es Cl; q es 1; y z es 1.

En algunas realizaciones del proceso sintético de la presente invención, el co-catalizador es N,N-dimetilformamida; el reactivo de sustitución de halógeno es cloruro de oxalilo; y la relación molar de la cantidad catalítica de agua a compuesto de Fórmula II tiene un valor entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,4.

En algunas realizaciones del proceso sintético de la presente invención, Ar es fenilo sustituido con un grupo perhaloalquilo en la posición 2 del mismo; R es metileno o etileno; M es el ión Na^+ o el ión K^+ ; X es Cl; q es 1; z es 1; el co-catalizador es N,N-dimetilformamida; el reactivo de sustitución de halógeno es cloruro de oxalilo; la relación molar del reactivo de sustitución de halógeno al compuesto de Fórmula II está a un valor de aproximadamente 2 a aproximadamente 3; y la relación molar de la cantidad catalítica de agua al compuesto de Fórmula II tiene un valor entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,4.

En algunas realizaciones del proceso de formación del compuesto de Fórmula I, el reactivo de amina es amoniaco gaseoso y la reacción del compuesto de Fórmula III con el reactivo de amina se lleva a cabo de un sistema de disolvente que comprende un disolvente orgánico y una pequeña cantidad de agua.

En algunas realizaciones del proceso de formación del proceso de Fórmula I el proceso de la presente invención comprende además aislar el compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones de los procesos de la invención, Ar es fenilo sustituido con un grupo perhaloalquilo en la posición 2 del mismo; R es metileno o etileno; N es el ión Na^+ o el ión K^+ ; X es Cl; q es 1; z es 1; el co-catalizador N,N-dimetilformamida; el reactivo de sustitución de halógeno es cloruro de oxalilo; la relación molar del reactivo de sustitución de halógeno al compuesto de Fórmula II es a un valor de aproximadamente 2 a aproximadamente 3; la reacción molar de la cantidad catalítica de agua al compuesto de Fórmula III es de un valor de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4; y el compuesto de Fórmula I se forma sin aislar de dicho compuesto de Fórmula III. En algunas realizaciones adicionales, Ar es 2-trifluorometilfenilo.

En algunas realizaciones, los procesos de la presente invención incluyen adicionalmente a) retirar el exceso de reactivo de sustitución de halógeno; y c) aislar el compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, de cada uno de los procesos de la invención, el compuesto de Fórmula I se forma sin aislar el compuesto de Fórmula III.

Los compuestos de Fórmula I pueden aislarse de la mezcla de reacción por cualquier método rutinario, tal como precipitación y filtración. Puede usarse cualquiera de los numerosos métodos bien conocidos para inducir la precipitación. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede enfriarse (por ejemplo, a menos de aproximadamente 10°C) para ayudar a inducir la precipitación. En algunas realizaciones, puede añadirse un antidisolvente tal como agua o un disolvente que contiene agua a la mezcla de reacción para inducir la precipitación. En algunas realizaciones, la precipitación puede facilitarse reduciendo la temperatura de la mezcla de reacción, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 5°C .

Numerosas ventajas de la presente invención son evidentes para el experto en la materia. Por ejemplo, la preparación de haluro de sulfonilo a una temperatura moderada permite rendimientos mejorados, evitando la hidrólisis de haluros de sulfonilo en presencia de agua. Adicionalmente, los métodos de preparación y aislamiento descritos en este documento ayudan a maximizar los rendimientos.

En algunas realizaciones de la invención, se realizan procesos multi-etapa por etapas y cada intermedio se aísla antes de pasar a la siguiente etapa. En otras realizaciones de la invención, algunos de los intermedios se aíslan y otros no. En otras realizaciones más, ninguno de los intermedios se aísla completamente y todas las reacciones tienen lugar en un único reactor.

Se entiende en la descripción genérica anterior y para otros grupos descritos en este documento que, en cada caso, cualquier grupo variable puede estar sustituido independientemente con sus grupos permitidos. De esta manera, por ejemplo, cuando se describe una estructura en la que dos sustituyentes seleccionados de un mismo grupo están presente simultáneamente en el mismo compuesto, los dos sustituyentes pueden ser miembros diferentes del mismo grupo.

Se aprecia que ciertas características de la invención que, para claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

El término "alquilo", empleado en solitario, se define en este documento como, a menos que se indique de otra manera, cualquiera de un resto hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado. En algunas realizaciones, el resto alquilo contiene de 1 a 18, de 1 a 12, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo de hidrocarburo saturado incluyen, aunque sin limitación, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo bivalente de cadena lineal o ramificado.

Como se usa en este documento, "alqueniilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes del grupo alqueniilo incluyen etenilo, propenilo, y similares.

Como se usa en este documento, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y similares.

Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno hasta e incluyendo especies perhalogenadas. De esta manera, los ejemplos de grupo haloalquilo incluyen grupos perhaloalquilo tales como CF_3 , C_2F_5 , CCl_3 , C_2Cl_5 , y similares, así como grupos que tienen una sustitución menor de perhalo, tales como CHF_2 , CHCl_2 y similares. El término "perhaloalquilo" pretende denotar un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno.

El término "alcoxi", empleado en solitario o en combinación con otros términos, se definen en este documento como, a menos que se indique de otra manera, -O-alquilo. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, aunque sin limitación, grupos químicos tales como metoxi, etoxi, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, y similares.

El término "haloalcoxi", empleado en solitario o en combinación con otros términos, se define en este documento como, a menos que se indique de otra manera, -O-haloalquilo. Los ejemplos de restos haloalquilo incluyen, aunque sin limitación, grupos químicos tales como $-\text{OCF}_3$, y similares.

El término "cicloalquilo", empleado en solitario o en combinación con otros términos, se define en este documento, a menos que se indique de otra manera, un resto hidrocarburo no aromático monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, condensado, con puente, o espiro de 3-18 o 3-7 átomos de carbono. También se incluye la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo no aromático. Cualquier posición del anillo adecuada del resto cicloalquilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, espiro[4.5]decanilo, y similares.

Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo (por ejemplo de 3-12 átomos) en el que uno o más (por ejemplo, hasta 4 átomos) se reemplazan por un heteroátomo tal como un átomo de O, S, N o P. Se incluyen también en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (por ejemplo dos) anillos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo derivados ftalimidilo, naftalimidilo, piromelítico, diimidilo, ftalanilo, y benzo de heterociclos saturados tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo son grupos de 3-12 miembros que tienen 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y opcionalmente tienen uno o dos anillos de benceno condensados al mismo, donde el grupo está unido mediante un átomo de carbono o nitrógeno del anillo.

Los términos "halo" o "halógeno" empleados en solitario o en combinación con otros términos, se definen en este documento como, a menos que se indique de otra manera, flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "arilo", empleado en solitario o en combinación con otros términos, se definen en este documento como, a menos que se indique de otra manera, un hidrocarburo aromático de hasta 14 átomos de carbono, que puede ser un único anillo (monocíclico) o múltiples anillos (bicíclico, hasta tres anillos) condensados juntos o unidos covalentemente. Cualquier posición del anillo adecuada del resto arilo puede estar unida covalentemente a la estructura química definida. Los ejemplos de restos arilo incluyen, aunque sin limitación, grupos químicos tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo, acenaftenilenilo, y similares.

El término "ariloxi", como se usa en este documento, significa un grupo de fórmula -O-arilo, donde el término "arilo" se define como se ha descrito anteriormente en este documento.

El término "arilalquilo" o "aralquilo", empleado en solitario o en combinación con otros términos, se define en este documento como, a menos que se indique de otra manera, un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en este documento, que está sustituido con un resto alquilo como se ha definido en este documento. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, aunque sin limitación, grupos químicos tales como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fluorenilmetilo y similares.

El término "arilalquilo", como se usa en este documento, significa un grupo de fórmula -O-arilalquilo, donde el término "arilalquilo" se define como se ha descrito anteriormente en este documento.

Como se usa en este documento, los grupos "heteroarilo" son hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, dos o tres anillos) que tienen al menos un heteroátomo como miembro del anillo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo,

- benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzotienil-S-óxido, 2,3-dihidrobenzotienil-S-dióxido, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano, y similares. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden tener de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y, en algunas realizaciones adicionales, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo tienen de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, heteroarilo es un grupo mono- o poli- (por ejemplo, di- o tri-) cíclico de 5-24 miembros aromático que tiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.
- 10 El término "heteroarilalquilo", empleado en solitario o en combinación con otros términos se define en este documento como, a menos que se indique de otra manera, un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en este documento, sustituido con un resto heteroarilo como se ha definido en este documento. Los ejemplos de restos heteroarilalquilo incluyen, aunque sin limitación, grupos químicos tales como piridilmetilo.
- 15 El término "heteroarilalquilo", como se usa en este documento, significa un grupo de fórmula -O-heteroarilalquilo, donde el término "heteroarilalquilo" se define como se ha descrito anteriormente en este documento.
- Como se usa en este documento, "heterociclo" se refiere a un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo.
- 20 El término "heterariloxi", como se usa en este documento, significa un grupo de fórmula -O-heteroarilo, donde el término "heteroarilo" se define como se ha descrito anteriormente en este documento.
- Como se usa en este documento, el término "reaccionar" se refiere a unir los reactivos químicos designados de manera que tiene lugar una transformación química que genera un compuesto diferente de cualquiera de los introducidos inicialmente en el sistema. La reacción puede tener lugar en presencia o ausencia de disolvente.
- 25 Como se usa en este documento, el término "precipitar" se usa como se sabe en la técnica para referirse, en general, a la formación de sólido (por ejemplo, precipitado) a partir de una solución en la que el sólido está disuelto. El sólido puede ser amorfo o cristalino. Los métodos de precipitación se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, aumentar la proporción de disolvente en el cual un soluto es insoluble, disminuir la temperatura, transformación química del soluto de manera que nunca más sea soluble en su disolvente y similares.
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo asimétrico y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos que, de esta manera, dan lugar a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. La presente invención incluye tales isómeros ópticos (enantiómeros y diastereómeros) (isómeros geométricos), así como los estereoisómeros racémicos y resueltos enantioméricamente puros R y S, así como otras mezclas de los estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse en forma pura por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia e incluyen, aunque sin limitación, la formación de sal diastereomérica, resolución cinética y síntesis asimétrica. Se entiende también que esta invención abarca todos los regioisómeros posibles y mezclas de los mismos que pueden obtenerse en forma pura por procedimientos de separación convencionales conocidos por los expertos en la materia e incluyen, aunque sin limitación, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina y cromatografía líquida de alto rendimiento.
- 40 Los compuestos de la invención pueden incluir también todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o los compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.
- 45 Los compuestos de la invención pueden incluir también formas tautoméricas, tales como los autómeros ceto-enol.
- 50 Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.
- Los procesos descritos en este documento pueden supervisarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede supervisarse por medios espectroscópicos, tales como, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, de ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo UV-visible), o espectroscopia de masas o por cromatografía, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina.
- 55 Las reacciones de los procesos descritos en este documento pueden realizarse en el aire o en una atmósfera inerte. Típicamente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con aire pueden realizarse usando técnicas sintéticas sensibles al aire que conocen bien los expertos en la materia.
- 60 Tras realizar la preparación de compuestos de acuerdo con los procesos descritos en este documento, pueden usarse operaciones de aislamiento y purificación tales como concentración, filtración, extracción, extracción en fase sólida, recristalización, cromatografía y similares para aislar los productos deseados.
- 65

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

5 Síntesis de (2-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida

Se cargó un recipiente del tamaño adecuado con tetrahidrofurano (THF, 250 ml), agua (1 ml), DMF (2 ml), y ácido (2-trifluorometil-fenil)-metanosulfónico, sal sódica (50 g, 0,190 mol). La mezcla se agitó bajo una capa de nitrógeno y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (63 g, 0,496 mol) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 16 horas. El análisis durante el proceso (HPLC) mostró una conversión del 99 % hacia cloruro de (2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonilo.

La mezcla de reacción se concentró a 107 g, después se diluyó con THF (200 ml). La mezcla se agitó y se enfrió de -10 a -20 °C. Se añadió agua (3,0 ml) gota a gota. Se añadió amoniaco (gas, 13 g 0,765 mol) mediante un tubo superficial a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción era básica según el papel medidor de pH. El ensayo durante el proceso (HPLC) mostró la conversión completa del cloruro de sulfonilo a la sulfonamida con ~5 % del ácido sulfónico. La mezcla se filtró para retirar las sales inorgánicas. Se añadió agua (135 ml) al filtrado. El filtrado se concentró a 190 g. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 30 min. El producto sólido se recogió por filtración y se secó hasta peso constante para dar 33,2 g (73 %) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,52 (m, 4H, ArH), 4,60 (s, 2H, CH₂), y 4,52 (s a, 2H, NH₂).

EJEMPLO 2

Síntesis del ácido 4-(3-[5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-([2(trifluorometil)bencil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il]propil)benzoico

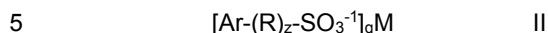
Etapa 1: a una suspensión de ácido 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoico (preparado como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6797708, incorporada en este documento por referencia en su totalidad) (10,0 g, 19 mmol) en CH₃CN (100 ml) y MeOH (25 ml) se le añadió (trimetilsilil) diazometano (solución 2,0 M en hexanos, 9,6 ml, 19 mmol). Después de 16 h la mezcla se filtró y concentró para dar el 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (8,8 g, aprox. 86 %), una espuma naranja que se usó sin purificación.

Etapa 2: El 4-{3-[2-(2-aminoetil)-1-benzhidril-5-cloro-1H-indol-3-il]propil}benzoato de metilo (Ejemplo 2, Etapa 1, 9,1 g, 17 mmol) se trató con cloruro de (2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonilo (4,8 g 17 mmol, obtenible de acuerdo con el ejemplo 1 anterior) y NaHCO₃ sat. en CH₂Cl₂. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía en columna para dar 6,1 g de éster metílico del ácido 4-(3-[5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-([2-(trifluorometil)bencil]sulfonil)amino]etil]-1H-indol-3-il]propil)benzoico en forma de una espuma blanca (rendimiento del 47 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 2,64 - 2,77 (m, 6 H), 2,83 - 2,95 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,05 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 6,49 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,70 - 6,88 (m, 2 H), 7,04 (dd, J=6,4, 2,7 Hz, 4 H), 7,24 (s, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 7 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H), 7,55 - 7,71 (m, 2 H), 7,95 (d, J=8,1 Hz, 2 H).

Etapa 3: El éster resultante (2,6 g, 3,4 mmol) se hidrolizó agitando con NaOH 1 N en THF y suficiente MeOH para producir una solución transparente. La reacción se supervisó por TLC para la desaparición del material de partida. Cuando la reacción se hubo completado, la mezcla se concentró, se diluyó con H₂O, y se acidificó a pH 2-4 usando HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 2,25 g (88 %) del producto del título, un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,81 - 1,97 (m, 2 H), 2,66 - 2,79 (m, 4 H), 2,95 (s, 4 H), 4,41 (s, 2 H), 6,45 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,01 - 7,14 (m, 5 H), 7,24 - 7,42 (m, 8 H), 7,46 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,66 (m, 4 H), 7,73 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 12,77 (s, 1 H); HRMS: calculado para C₄₁H₃₆ClF₃N₂O₄S + H⁺, 745,21092; encontrado (ESI-FTMS, [M+H]¹⁺), 745,2132; Análisis calculado para C₄₁H₃₆ClF₃N₂O₄S: C, 66,08; H, 4,87; N, 3,76. Encontrado: C, 66,07; H, 4,57; N, 3,67.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso sintético que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



en la que:

Ar es fenilo sustituido con un grupo perhaloalquilo en la posición 2 del mismo;

R es metileno;

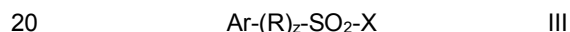
M es un ión metálico del Grupo I o II;

q es 1 cuando M es un ión metálico del Grupo I;

o q es 2 cuando M es un ión metálico del Grupo II; y

z es 1;

con un reactivo de sustitución de halógeno en presencia de una cantidad catalítica de agua y en presencia de un co-catalizador que comprende N,N-dimetilformamida a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente durante un tiempo suficiente para formar un compuesto de Fórmula III:



en la que X es halógeno y Ar, R y z son como se han definido anteriormente.

2. El proceso de la reivindicación 1 en el que dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula II con dicho reactivo de sustitución de halógeno se lleva a cabo en un sistema de disolvente que comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente orgánico aprótico.

3. El proceso de la reivindicación 2 en el que dicho sistema de disolvente comprende uno o más de tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dioxano, acetona, tolueno, cloruro de metileno, 1,2-di-cloroetano, metil t-butil éter, o éter etílico.

4. El proceso de la reivindicación 2 en el que dicho sistema de disolvente comprende tetrahidrofurano.

5. El proceso de la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en el que dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula II con dicho reactivo de sustitución de halógeno se lleva a cabo a una temperatura de menos de 5 °C.

6. El proceso de la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en el que la relación molar de dicha cantidad catalítica de agua a dicho compuesto de Fórmula II es menor de 0,5:1.

7. El proceso de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que la relación molar de dicha cantidad catalítica de agua a dicho compuesto de Fórmula II tiene un valor de 0,2 a 0,4.

8. El proceso de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en el que la relación molar de dicha cantidad catalítica de agua a dicho compuesto de Fórmula II es 0,3.

9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho reactivo de sustitución de halógeno comprende SOCl_2 , POCl_3 , CCl_4 /trifenilfosfina, cloruro de oxalilo o bromuro de oxalilo.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho reactivo de sustitución de halógeno comprende cloruro de oxalilo.

11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la relación molar de dicho reactivo de sustitución de halógeno a dicho compuesto de Fórmula II es 1,2 o mayor.

12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Ar es 2-trifluorometilfenilo.

13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que X es Cl.

14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que M es un ión Na^+ o un ión K^+ .

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que M es un ión Na^+ .

16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que:

dicho co-catalizador es N,N-dimetilformamida;

dicho reactivo de sustitución de halógeno es cloruro de oxalilo; y

la relación molar de dicha cantidad catalítica de agua a dicho compuesto de Fórmula II tiene un valor entre 0,2 y 0,4.

17. El proceso de la reivindicación 1 que comprende además hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula III con un reactivo de amina opcionalmente en presencia de una base durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula I:



en la que:

R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{18}$, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, heterocicloalquilo, ciano, nitro, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo y heteroarilo; o R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 o 6 miembros y Ar, R y z son como se han definido en la reivindicación 1.

18. El proceso de la reivindicación 17 que comprende además retirar o destruir el exceso de reactivo de sustitución de halógenos antes de la reacción de dicho compuesto de Fórmula III con dicho reactivo de amina.

19. El proceso de la reivindicación 18 en el que dicha destrucción de dicho exceso del reactivo de sustitución de halógeno se facilita añadiendo un reactivo químico; en el que dicho reactivo químico es agua.

20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 en el que dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula III con dicho reactivo de amina se realiza a una temperatura de menos de -10°C .

21. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que el reactivo de amina tiene la Fórmula HNR^4R^5 , en la que R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 17.

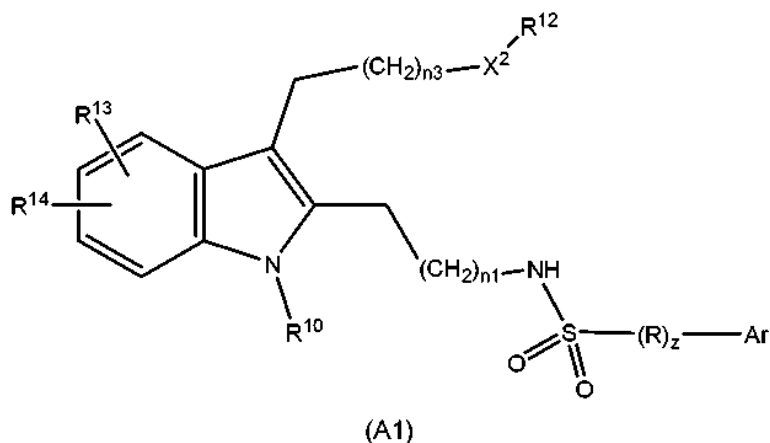
22. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que dicho reactivo de amina es NH_3 o NH_4OH .

23. El proceso de la reivindicación 22, en el que dicho reactivo de amina es amoníaco gaseoso y dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula III con dicho reactivo de amina se lleva a cabo en un sistema de disolvente que comprende un disolvente orgánico y una pequeña cantidad de agua.

24. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, que comprende además aislar dicho compuesto de Fórmula I.

25. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en el que dicho compuesto de Fórmula I se forma sin aislamiento de dicho compuesto de Fórmula III.

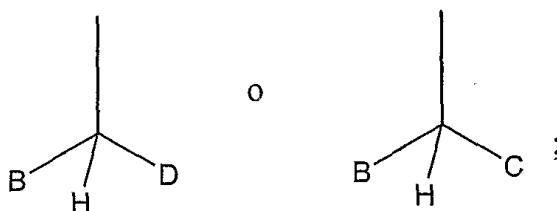
26. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (A1):



en la que:

Ar, R y z son como se han definido en la reivindicación 1;

R¹⁰ se selecciona de las fórmulas $-(CH_2)_n-A$, $-(CH_2)_n-S-A$, o $-(CH_2)_n-O-A$, en las que A se selecciona de los restos:



5 en los que:

D es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CF₃ o $-(CH_2)_{1-3}-CF_3$;

10 B y C se seleccionan independientemente de grupos fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3, preferentemente 1 a 2, sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, o mediante un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

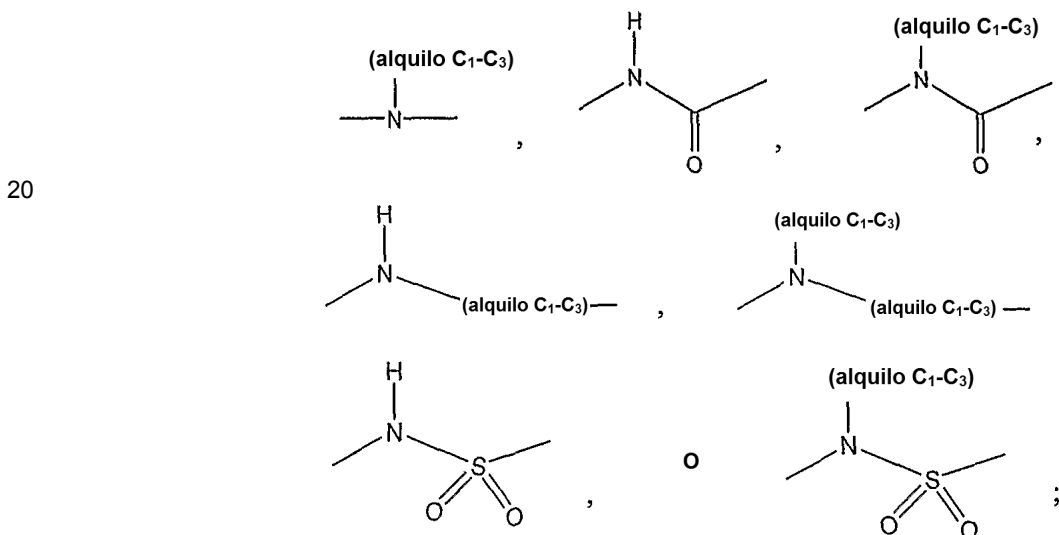
n es un número entero de 0 a 3;

15 n₁ es un número entero de 1 a 3;

n₃ es un número entero de 0 a 3;

n₄ es un número entero de 0 a 2;

X² se selecciona de -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -C(O)-,



25 R¹² es un resto de anillo seleccionado de los grupos fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrolilo, estando sustituido el resto de anillo con un grupo de la fórmula $-(CH_2)_{n4}-CO_2H$ o un ácido farmacéuticamente aceptable igual o parecido; y también opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), o -NO₂;

30 R¹³ se selecciona de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), o -NO₂;

35 R¹⁴ se selecciona de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, -N-C(O)-N(alquilo C₁-C₃)₂, -N-C(O)-NH(alquilo C₁-C₃), -N-C(O)-O-(alquilo C₁-C₃), -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S-cicloalquilo C₃-C₆, -S-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, -SO₂-cicloalquilo C₃-C₆, -SO₂-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₆, -O-CH₂-cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, bencilo, benciloxi, morfolino u otros heterociclos tales como pirrolidino, piperidina, piperizina, furano, tiofeno, imidazol, tetrazol, pirazina, pirazolona, pirazol, imidazol, oxazol o isoxazol, estando los anillos de cada uno de estos grupos R¹⁴ cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, -SO₂(alquilo C₁-C₃), -SO₂NH(alquilo C₁-C₃), -SO₂N(alquilo C₁-C₃)₂, o OCF₃;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



II

en la que:

Ar, R y z son como se han definido en la reivindicación 1;

M es un ión metálico del Grupo I o II;

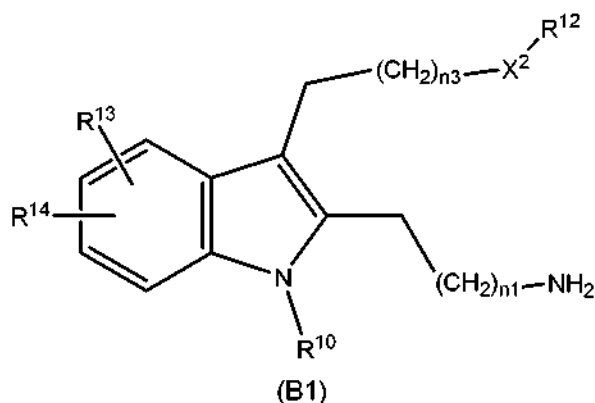
q es 1 cuando M es un ión metálico del Grupo I;

o q es 2 cuando M es un ión metálico del Grupo II; y

con un reactivo de sustitución de halógeno en presencia de una cantidad catalítica de agua y en presencia de un co-catalizador que comprende N,N-dimetilformamida a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula III:



en la que X es halógeno y Ar, R y z son como se han definido en la reivindicación 1; y convertir el compuesto de Fórmula III en el compuesto de Fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula III con un compuesto de Fórmula (B1):



en la que R¹² es un resto de anillo seleccionado de los grupos fenilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo o pirrolilo, estando sustituido el resto de anillo con un grupo de la fórmula -(CH₂)_{n4}-CO₂H en la que el grupo carboxi está opcionalmente protegido con un grupo protector y el resto de anillo también está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente de H, halógeno, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, -alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N-C(O)-(alquilo C₁-C₆), o -NO₂; y R¹⁰, R¹³, R¹⁴, X², n₁, n₃ y n₄ son como se ha definido anteriormente en relación con la fórmula (A1) para dar una sulfonamida y, si el grupo carboxi está protegido por un grupo protector, el grupo protector se retira de la sulfonamida resultante.

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que R¹⁰ es difenilmetilo.

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26 o 27 realizado para preparar ácido 4-(3-{5-cloro-1-(difenilmetil)-2-[2-({2-(trifluorometil)bencil}sulfonyl)amino]etil}-1H-indol-3-il)propil)benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.