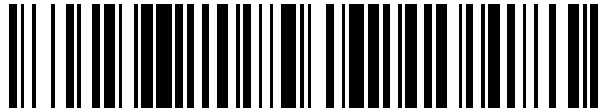


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 643**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2012 E 12783216 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2776392**

54 Título: **Proceso para la preparación de derivados de 1-acil-4-fenilsulfonilprolinamida y nuevos intermedios**

30 Prioridad:

**11.11.2011 EP 11188728**

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

**14.09.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BARTELS, BJOERN;  
BLISS, FRITZ;  
CUENI, PHILIPP;  
PFLEGER, CHRISTOPHE y  
ZUTTER, ULRICH**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

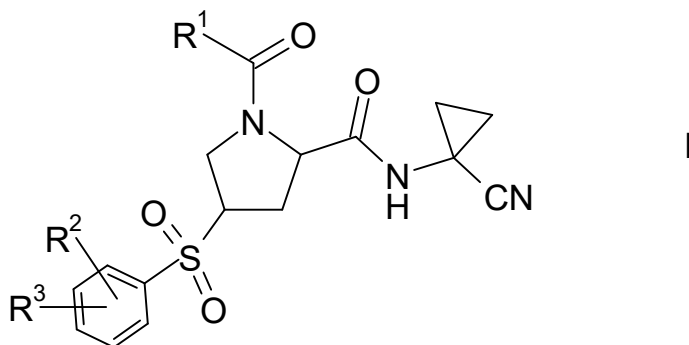
**ES 2 582 643 T3**

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 preparación de derivados de 1-acil-4-fenilsulfonilprolina y nuevos intermedios

5 La invención se refiere a un proceso para la obtención de derivados de prolina de la fórmula



10 en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub> o entre



15 en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> o entre fenilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno;

R<sup>2</sup> se selecciona entre halógeno y halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>; y

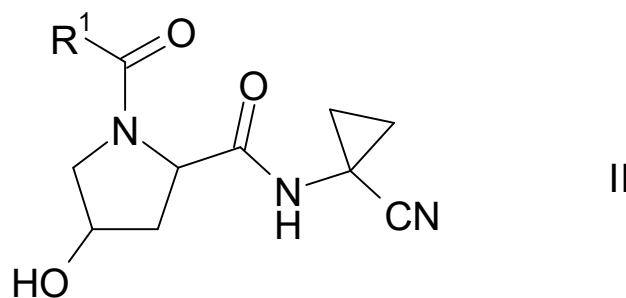
20 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1-7</sub> y entre un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub> o halógeno.

25 Los derivados de prolina de la fórmula I son inhibidores preferentes de la cisteína-proteasa catepsina S y, por lo tanto, son útiles para tratar enfermedades metabólicas, por ejemplo la diabetes, aterosclerosis, aneurismo aórtico abdominal, enfermedad arterial periférica y nefropatía diabética (publicación PCT WO 2010/121918).

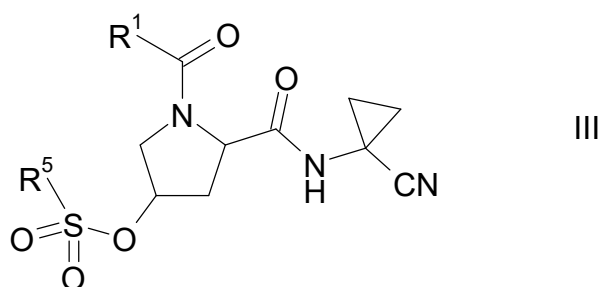
Es objeto de la presente invención proporcionar un proceso escalable para la obtención (fabricación) de los compuestos de la fórmula I.

30 El objeto puede lograrse con el proceso de la presente invención, que consiste en los pasos siguientes:

a) transformar un alcohol de la fórmula II

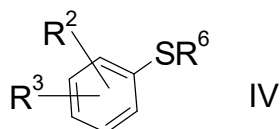


35 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente, en el sulfonato de la fórmula III

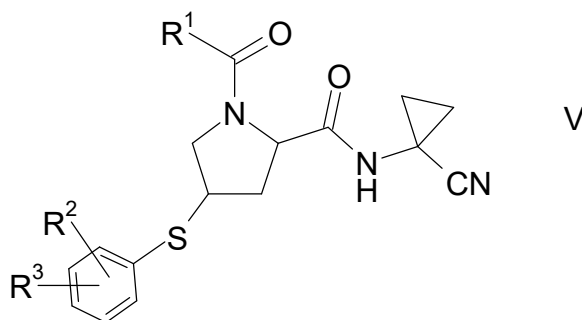


en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> o fenilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub>, nitro o bromo;

5 b) hacer reaccionar el sulfonato de la fórmula III con un compuesto tio de la fórmula IV



10 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y R<sup>6</sup> es hidrógeno o un grupo protector, para formar el tioéter de la fórmula V



15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y

c) oxidar el tioéter de la fórmula V para formar el derivado de prolina de la fórmula I, en la que R, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

y en la que el proceso se caracteriza además porque el alcohol de fórmula II se prepara por los pasos a1) a c1) como sigue a continuación.

20 Se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

25 El término "alquilo C<sub>1-7</sub>", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, en especial de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra con los restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo o heptilo y sus isómeros.

30 El término "alquilo C<sub>1-9</sub>", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a nueve átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo, octilo, nonilo y sus isómeros.

35 El término "halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>" indica un resto alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno, en el que halógeno tiene el significado definido a continuación. Son restos "halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>" especiales los restos alquilo C<sub>1-7</sub> fluorados, p.ej. el CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH (CH<sub>3</sub>) (CF<sub>3</sub>), C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, pero de modo más especial el CF<sub>3</sub>.

40 El término "alcoxi C<sub>1-7</sub>" indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alcoxi" son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, hexiloxi o heptoxi. Se emplean en especial los restos alcoxi que se ejemplifican específicamente en esta descripción.

5 El término "mono- o di(alquil C<sub>1-7</sub>)-amino", solo o en combinación con otros grupos, significa uno o dos restos hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Opcionalmente, en el caso del "di(alquil C<sub>1-7</sub>)-amino", los dos restos alquilo C<sub>1-7</sub> pueden conectarse para formar un heterociclo saturado, que contiene un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de "mono- o di(alquil C<sub>1-7</sub>)-amino" son metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, pirrolidinilo, etilmetilamino, etilpropilamino o piperidinilo.

10 El término "halogenoalcoxi C<sub>1-7</sub>" indica un resto alcoxi C<sub>1-7</sub> sustituido con un halógeno, dicho halógeno tiene el significado definido a continuación. Los restos "halogenoalcoxi C<sub>1-7</sub>" especiales son los restos alcoxi C<sub>1-7</sub> fluorados, por ejemplo el OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>), OC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, pero más en especial el OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o el OCH(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>).

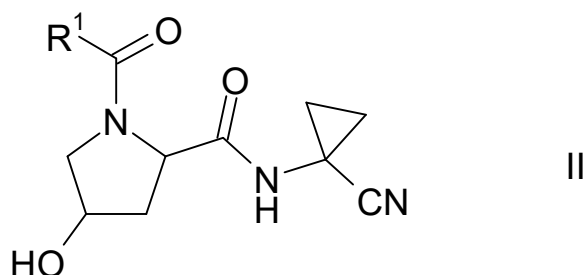
15 La expresión "anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno" indica un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno elegidos entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo, más en especial el piridinilo o pirazolilo. Un sustituyente apropiado es el grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, el resto metilo grupo se emplea en especial, o es un átomo de halógeno, en este caso se emplea el cloro en especial.

20 El término "arilo" indica un resto fenilo que opcionalmente está unido a 1-3 sustituyentes elegidos entre alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> y mono- o di(alquil C<sub>1-7</sub>)-amino.

El término "halógeno" indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

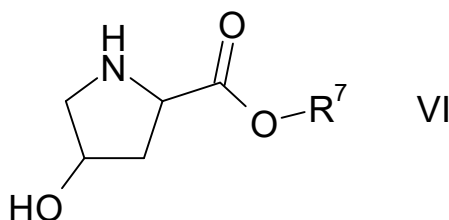
25 Formación del alcohol de la fórmula II:

El alcohol de la fórmula II



30 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente, se prepara por

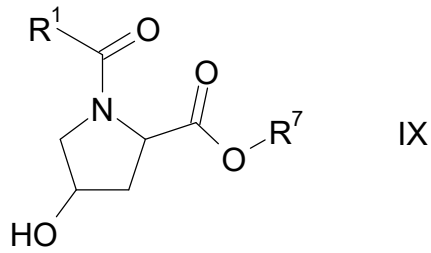
a1) reacción de un éster de la hidroxiprolina de la fórmula VI



35 en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>  
con un compuesto carbonilo de la fórmula VII

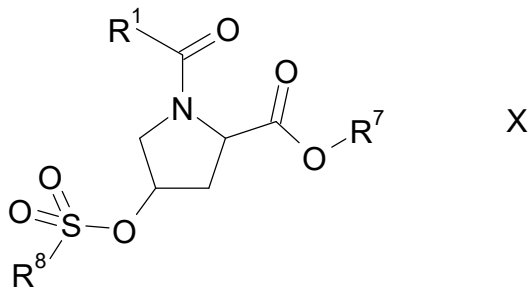


40 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente e Y significa halógeno u OH, para formar un éster de carbonil-prolina de la fórmula IX



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados definidos anteriormente;  
b1) posterior formación de un sulfonato de la fórmula X

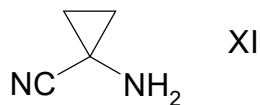
5



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados definidos anteriormente y R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub>, nitro o bromo y

10

c1) conversión del sulfonato de la fórmula X en presencia del aminociclopropanocarbonitrilo de la fórmula XI



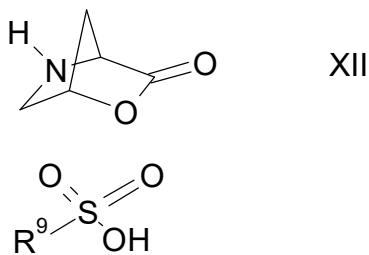
15

en el alcohol de la fórmula II.

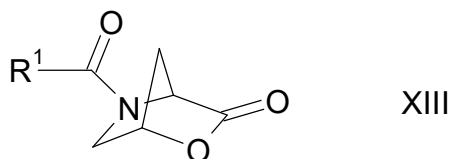
En comparación, en un método conocido, el alcohol de fórmula II se prepara por

20

a2) transformación de la sal sulfonato de la fórmula XII



en la que R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> o fenilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub>, en la amida de la fórmula XIII

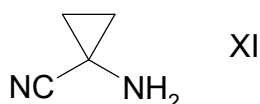


25

en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente, y seguidamente

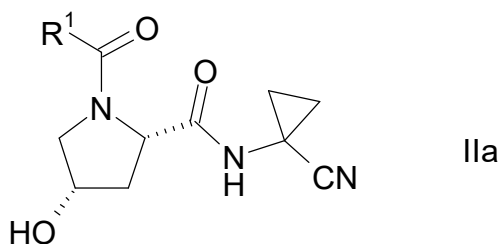
30

b2) conversión de la amida de la fórmula XIII en presencia de un aminociclopropanocarbonitrilo de la fórmula XI



en el alcohol de la fórmula II.

- 5 En una forma especial de ejecución, el alcohol de la fórmula II obtenido por los pasos de a1) a c1) del proceso o de a2) a b2) descritos antes es un isómero quiral de la fórmula



- 10 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente.

Paso a1):

- 15 En el paso a1) se realiza la reacción del éster de hidroxiprolina de la fórmula VI con un compuesto carbonilo de la fórmula VII para generar un éster de carbonilprolina de la fórmula IX.

Esta reacción puede realizarse con arreglo a los principios que los expertos en química orgánica ya conocen para la formación de amidas.

- 20 El compuesto carbonilo de la fórmula VII puede ser un cloruro de carbonilo o un ácido carboxílico.

Para la condensación con ácidos carboxílicos se recurre en general a los agentes de condensación habituales de la formación del enlace amídico, p.ej. que se han resumido en Chemical Reviews, volumen 111, páginas 6557 - 6602, 2011, por ejemplo el DCC o DIC.

- 25 En una forma especial de ejecución se emplean cloruros de carbonilo, que normalmente se obtienen "in situ" por conversión del correspondiente ácido carboxílico con un agente halogenante habitual, p.ej. el cloruro de oxalilo o el cloruro de tionilo.

- 30 En una forma especial de ejecución de la presente invención, el éster de hidroxiprolina de la fórmula VI es un producto comercial que se suministra en forma de clorhidrato del éster metílico de la hidroxiprolina.

La reacción se lleva a cabo por lo general en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno, a una temperaturas entre -10 °C y 25 °C.

- 35 Estará presente de modo conveniente una amina terciaria, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiltilamina.

El éster de la carbonilprolina de la fórmula IX puede aislarse por métodos que los expertos en química orgánica ya conocen o bien, de modo ventajoso, mantenerse en solución y transferirse al siguiente paso de reacción b1).

- 40 Paso b1):

En el paso b1) se realiza la formación del sulfonato de la fórmula X.

- 45 Normalmente se emplea un agente sulfonante habitual, por ejemplo el cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo.

Por consiguiente, el R<sup>8</sup> tiene en especial el significado de metilo, fenilo o p-tolilo, más en particular de metilo.

- 50 La reacción se lleva a cabo con ventaja en el ambiente de reacción del paso anterior, aplicando temperaturas de reacción de -10 °C a 40 °C.

El sulfonato de la fórmula X puede aislarse aplicando métodos que los expertos en química orgánica ya conocen, por ejemplo por extracción de la mezcla reaccionante con un disolvente apropiado, por ejemplo diclorometano y posterior cristalización por ejemplo en acetato de isobutilo.

5 Paso c1):

En el paso c1) se efectúa la conversión del sulfonato de la fórmula X en presencia del aminociclopropanocarbonitrilo de la fórmula XI y la formación del alcohol de la fórmula II.

10 La reacción incluye una hidrólisis inicial del grupo funcional éster, de modo conveniente con una base inorgánica acuosa, por ejemplo un hidróxido alcalino acuoso, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, a una temperatura de 0 °C a 30 °C, y posterior formación intermedia de una lactona.

15 El aminociclopropanocarbonitrilo de la fórmula XI puede hacerse reaccionar en forma de base libre o en forma de una sal adecuada, en especial la sal clorhidrato. La forma más conveniente es la de sal clorhidrato.

20 La aminólisis de la lactona empleando una sal del aminociclopropanocarbonitrilo, por ejemplo la sal clorhidrato, se acelera con la adición de cantidades por lo menos estequiométricas de una sal alquil- o arilcarboxilato alcalino  $MR^{10}COO$ , en la que M = Li, Na, K o Cs, en especial Na, y  $R^{10}$  = alquilo  $C_{1-9}$  o arilo. Para acelerar la reacción puede utilizarse en particular el 2-etilhexanoato sódico.

25 Como alternativa, la aminólisis de la lactona empleando una sal de aminociclopropanocarbonitrilo, por ejemplo la sal clorhidrato, se acelera con la adición de cantidades subestequiométricas de una sal alquil- o arilcarboxilato alcalino  $MR^{10}COO$ , en la que M y  $R^{10}$  tienen el significado definido anteriormente, en particular el 2-etilhexanoato sódico, en combinación con la adición de cantidades estequiométricas de una base apropiada, por ejemplo la trietilamina.

30 En el caso de emplear el aminociclopropanocarbonitrilo como base libre, la aminólisis de la lactona se acelera con la adición de cantidades estequiométricas o subestequiométricas de una sal alquil- o arilcarboxilato alcalino  $MR^{10}COO$ , en la que M y  $R^{10}$  tienen el significado definido anteriormente, en especial el 2-etilhexanoato sódico, o por adición de cantidades estequiométricas o subestequiométricas de un ácido alquil- o arilcarboxílico  $R^{10}COOH$ , en el que  $R^{10}$  tiene el significado definido anteriormente, en especial el ácido 2-etilhexanoico.

35 Puede añadirse un disolvente orgánico, por ejemplo el tetrahidrofurano, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 40 °C a 130 °C, en especial de 50 °C a 70 °C.

40 La separación del producto de la mezcla reaccionante puede realizarse con arreglo a procedimientos que los expertos ya conocen, por ejemplo por extracción con un disolvente adecuado, por ejemplo el acetato de etilo y la posterior cristalización del producto resultante también con un disolvente orgánico apropiado o mezclas de los mismos, por ejemplo acetato de etilo/heptano.

45 Como alternativa, en un método diferente de la presente invención, el alcohol de la fórmula II puede sintetizarse del modo siguiente:

45 Paso a2)

En el paso a2) se efectúa la transformación de una sal sulfonato de la fórmula XII en la amida de la fórmula XIII.

50 Las sales sulfonato apropiadas de la fórmula XII son la sal metanosulfonato ( $R^9$  = metilo) o la sal p-toluenosulfonato ( $R^9$  = p-tolilo).

Estas sales sulfonato pueden sintetizarse por métodos ya conocidos de la bibliografía técnica, p.ej. los publicados en Journal of Organic Chemistry, volumen 71, páginas de 7133 a 7145.

55 La formación de la amida puede realizarse con arreglo a principios que los expertos en química orgánica ya conocen y se han descrito en el anterior paso a1).

60 La separación del producto de la mezcla reaccionante puede realizarse con arreglo a principios que los expertos ya conocen, por ejemplo por extracción con un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano y posterior cristalización del producto resultante también en un disolvente orgánico apropiado o mezclas de los mismos, por ejemplo acetato de etilo/heptano.

Paso b2)

65 En el paso b2) se realiza la conversión de la amida de la fórmula XIII en presencia de aminociclopropanocarbonitrilo de la fórmula XI en el alcohol de la fórmula II.

El aminociclopropanocarbonitrilo de la fórmula XI puede hacerse reaccionar en forma de base libre o en forma de una sal adecuada, en particular la sal clorhidrato. La forma más conveniente es la sal clorhidrato.

5 La aminólisis de la lactona empleando una sal del aminociclopropanocarbonitrilo, por ejemplo la sal clorhidrato, se acelera con la adición de cantidades por lo menos estequiométricas de una sal alquil- o arilcarboxilato alcalino  $MR^{10}COO$ , en la que  $M = Li, Na, K$  o  $Cs$ , en especial  $Na$ , y  $R^{10} =$  alquilo  $C_{1-9}$  o arilo. Para acelerar la reacción puede emplearse en particular el 2-etilhexanoato sódico.

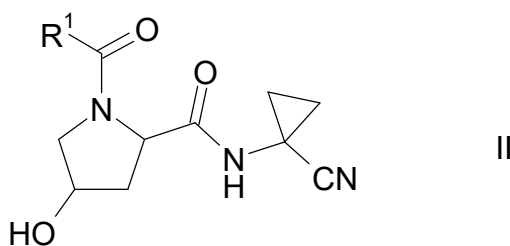
10 Como alternativa, la aminólisis de la lactona empleando una sal del aminociclopropanocarbonitrilo, por ejemplo la sal clorhidrato, se acelera por adición de cantidades subestequiométricas de una sal alquil- o arilcarboxilato alcalino  $MR^{10}COO$ , en la que  $M$  y  $R^{10}$  tienen el significado definido anteriormente, en especial el 2-etilhexanoato sódico, en combinación con la adición de cantidades estequiométricas de una base apropiada, por ejemplo la trietilamina.

15 En caso de utilizar el aminociclopropanocarbonitrilo en forma de base libre, la aminólisis de la lactona se acelera con la adición de cantidades estequiométricas o subestequiométricas de una sal alquil- o arilcarboxilato alcalino  $MR^{10}COO$ , en la que  $M$  y  $R^{10}$  tienen el significado definido anteriormente, en especial el 2-etilhexanoato sódico, o por adición de cantidades estequiométricas o subestequiométricas de un ácido alquil- o arilcarboxílico  $R^{10}COOH$ , en el que  $R^{10}$  tiene el significado definido anteriormente, en especial el ácido 2-etilhexanoico.

20 La reacción se lleva a cabo habitualmente en disolventes polares, por ejemplo el tetrahidrofurano, diclorometano, agua, o mezclas de los mismos, o sin disolventes, a una temperatura de  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en especial de  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

25 La separación del producto de la mezcla reaccionante puede efectuarse con arreglo a procedimientos que los expertos en química orgánica conocen bien, por ejemplo por extracción con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo y posterior cristalización del producto resultante también con un disolvente orgánico apropiado o mezclas de los mismos, por ejemplo acetato de etilo/heptano.

30 El alcohol de la fórmula II



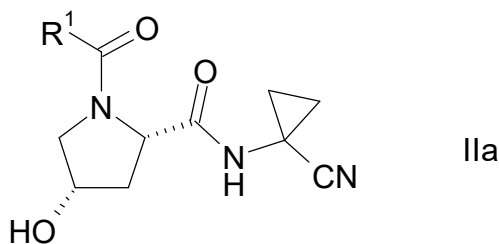
35 en la que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-7}$ , no es conocido en la técnica y por lo tanto constituye una forma de ejecución especial de la presente invención.

En otra forma especial de ejecución de la presente invención,  $R^1$  tiene el significado de



40 en el que  $R^4$  tiene el significado de metilo o de trifluorometilo.

En otra forma especial de ejecución, el alcohol de la fórmula II es un isómero quiral de la fórmula



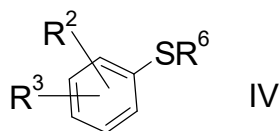
45 en la que  $R^1$  tiene el significado definido anteriormente.



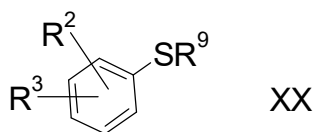
Formación del compuesto tio de la fórmula IV

Compuesto tio de la fórmula IV, en la que  $R^6 = H$

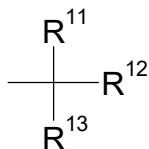
5 El compuesto tio de la fórmula IV



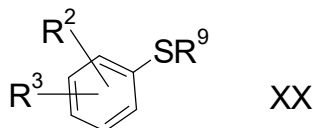
10 en la que  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos anteriormente y  $R^6$  es hidrógeno, puede obtenerse por  
a3) desprotección del compuesto de la fórmula XX



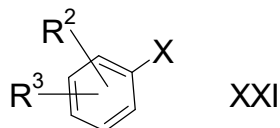
15 en la que  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos anteriormente y  $R^9$  significa un resto alquilo terciario de la fórmula



20 en la que  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  con independencia entre sí significan alquilo  $C_{1-7}$ , con un ácido;  
o por  
b3) desprotección del compuesto de la fórmula XX

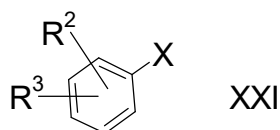


25 en la que  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos anteriormente y  $R^9$  significa tritilo, con un ácido en presencia de un agente reductor;  
c3) litiación del compuesto halogenado de la fórmula XXI



30 en la que  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos anteriormente y X significa un átomo de halógeno y posterior tratamiento con azufre;  
o por  
d3) reacción del compuesto halogenado de la fórmula XXI

35



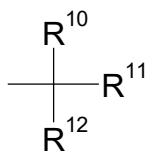
40 en la que  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos anteriormente y X significa un átomo de halógeno, con un reactivo de Grignard y posterior tratamiento con azufre.

40

Paso a3)

En la variante de proceso a3) se realiza la desprotección del compuesto de la fórmula XX, en la que R<sup>9</sup> significa un resto alquilo terciario, con un ácido.

5 R<sup>9</sup> tienen en especial la fórmula



10 en la que R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> con independencia entre sí significan alquilo C<sub>1-7</sub> y más en especial alquilo C<sub>1-4</sub>. De modo todavía más especial R<sup>9</sup> significa *terc*-butilo.

Los compuestos de la fórmula XX son productos comerciales o compuestos fácilmente sintetizables por métodos que los expertos ya conocen.

15 Los compuestos de la fórmula XX, en la que R<sup>9</sup> = *terc*-butilo, pueden obtenerse por conversión del correspondiente compuesto fluorado previo de síntesis con el 2-metil-2-propanotiol en presencia de un alcóxido alcalino.

20 Los ácidos apropiados pueden elegirse entre los ácidos inorgánicos en solución acuosa, por ejemplo una solución acuosa de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido trifluoroacético.

Cuando se emplea un ácido orgánico puede estar presente un disolvente orgánico de tipo diclorometano.

25 Las condiciones de reacción y el aislamiento del compuesto tio de la fórmula IV dependerán del ácido empleado, pero su adaptación podrá realizarse con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica ya conocen.

Paso b3)

30 En la variante proceso b3) se efectúa la desprotección del compuesto de la fórmula XX, en la que R<sup>9</sup> significa tritilo, con ácido trifluoroacético en presencia de un agente reductor.

Un agente reductor apropiado es el trietilsilano.

35 Puede estar presente un disolvente orgánico del tipo diclorometano.

La reacción y el aislamiento del compuesto tio de la fórmula IV podrán realizarse en condiciones correspondientes a métodos que los expertos en química orgánica ya conocen.

Paso c3)

40 En la variante de proceso c3) se efectúa la litiación un compuesto halogenado de la fórmula XXI y el posterior tratamiento con azufre.

45 X significa en especial bromo.

Los agentes litiantes adecuados pueden elegirse entre los agentes litiantes que son productos comerciales, por ejemplo el butil-litio.

50 La litiación se efectúa por lo general en presencia de un disolvente orgánico del tipo tolueno, a una temperatura entre -80 °C y -20 °C.

Puede estar también presente de modo conveniente un agente quelante, por ejemplo el éter de dietilo o el éter de di-n-propilo.

55 El ulterior tratamiento con azufre puede realizarse a una temperatura entre -80 °C y -40 °C, normalmente en el mismo reactor de la litiación.

El aislamiento del compuesto tio de la fórmula IV puede realizarse con arreglo a métodos ya conocidos de química orgánica.

60

Paso d3)

En la variante de proceso d3) se efectúa la reacción del compuesto halogenado de la fórmula XXI con un reactivo de Grignard y el posterior tratamiento con azufre.

X significa en especial bromo.

Los reactivos de Grignard apropiados pueden elegirse entre reactivos de Grignard que son productos comerciales, por ejemplo el cloruro de isopropil-magnesio o el cloruro de isopropil-magnesio/cloruro de litio en tetrahidrofurano.

La reacción de Grignard se efectúa por lo general en presencia del disolvente orgánico, en el que se suministran los reactivos de Grignard que son productos comerciales, por ejemplo en tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción se mantiene de forma conveniente entre 0 °C y 40 °C, en especial en torno a temperatura ambiente.

El posterior tratamiento con azufre puede realizarse a una temperatura entre -20 °C y 20 °C, normalmente en el mismo reactor en el que se ha realizado la reacción de Grignard.

El aislamiento del compuesto tio de la fórmula IV puede efectuarse con arreglo a métodos que los expertos ya conocen.

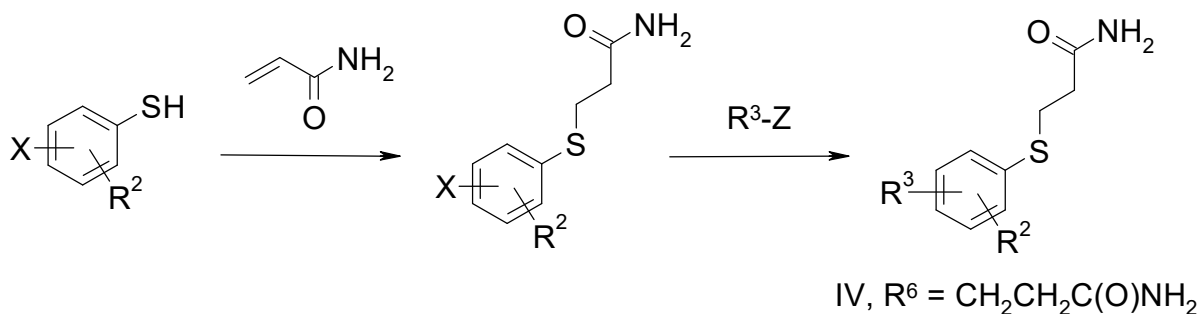
Compuesto tio de la fórmula IV, en la que R<sup>6</sup> = grupo protector

Los grupos protectores adecuados pueden elegirse entre el 2-carbamoil-etilo, (alcoxi C<sub>1-7</sub>)-carbonil-etilo y mono o di(alquilo C<sub>1-7</sub>)aminocarbonil-etilo.

Se ha encontrado que el R<sup>6</sup> = 2-carbamoil-etilo es especialmente indicado.

Estos compuestos pueden obtenerse con arreglo al esquema siguiente. X tiene el significado de un átomo de halógeno, en especial de bromo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

Esquema 1



El grupo protector 2-carbamoil-etilo puede insertarse por reacción del correspondiente tiofenol con acrilamida en presencia de una cantidad catalítica (o estequiométrica) de una base apropiada, p.ej. tetraborato sódico, en un disolvente polar apropiado, por ejemplo metanol o agua o mezclas de los mismos. En otros grupos protectores éster o propionamida sustituida, la acrilamida reaccionante se reemplaza oportunamente. El tiofenol protegido resultante puede manipularse aplicando métodos que los expertos ya conocen. Por ejemplo, un átomo de bromo puede reemplazarse por un anillo heterocíclico R<sup>3</sup> de 5 o 6 miembros, ya definido antes, por reacción del mismo con un reactivo adecuado R<sup>3</sup>-Z, en el que Z = B(OH)<sub>2</sub>, B(OMe)<sub>2</sub>, B(OEt)<sub>2</sub>, B(OiPr)<sub>2</sub>, 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborilo), Sn(n-Bu)<sub>3</sub>, MgX, ZnX o Si(OEt)<sub>3</sub>, en especial B(OH)<sub>2</sub> o 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborilo). En casos especiales, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un complejo de metal de transición apropiado, p.ej. [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cantidades estequiométricas de una base apropiada, p.ej. carbonato potásico, carbonato sódico o fosfato potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, *tert*-butanol, N-metilpirrolidona o dioxano, opcionalmente y con preferencia en forma de mezclas de los mismos con agua, a una temperatura elevada: de 40 °C a 140 °C, en especial de 50 °C a 70 °C.

Opcionalmente, los reactivos R<sup>3</sup>-Z antes descritos, en especial aquellos, en los que Z = 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborilo), pueden generarse "in situ" a partir del R<sup>3</sup>-X adecuado, en el que X tiene el significado de un átomo de halógeno, en especial bromo o yodo, y por reacción del mismo con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de una base apropiada, p.ej. acetato potásico o acetato sódico, y una cantidad catalítica de

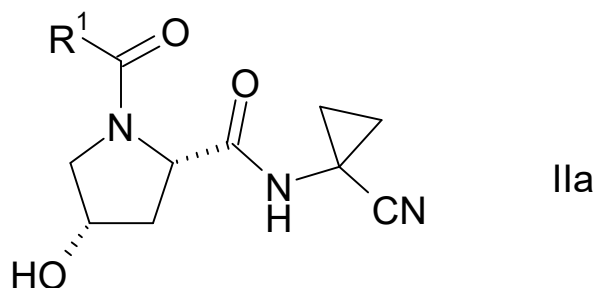
un complejo apropiado de paladio, por ejemplo el [1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en un disolvente adecuado, p.ej. dimetilformamida, a una temperatura de 60 °C a 120 °C, en especial de 70 °C a 90 °C, y se continúa la reacción en un mismo reactor con el halotiofenol protegido, empleado en especial un disolvente similar, más en especial el mismo disolvente y el mismo complejo de paladio.

5

Paso a)

En el paso a) se efectúa la transformación del alcohol de la fórmula II en el sulfonato de la fórmula III.

10 En una forma especial de ejecución se emplea un isómero quiral del alcohol de la fórmula II que tiene la fórmula



en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente.

15

La sulfonación se realiza con arreglo a los métodos que los expertos ya conocen, aplicando agentes sulfonantes que son productos comerciales. Un agente sulfonante especial es el cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de metanosulfonilo.

20 Por lo general estará presente una amina terciaria, por ejemplo la trietilamina. La reacción puede acelerarse por adición de una base de Lewis idónea, p.ej. la 4-(dimetil-amino)piridina.

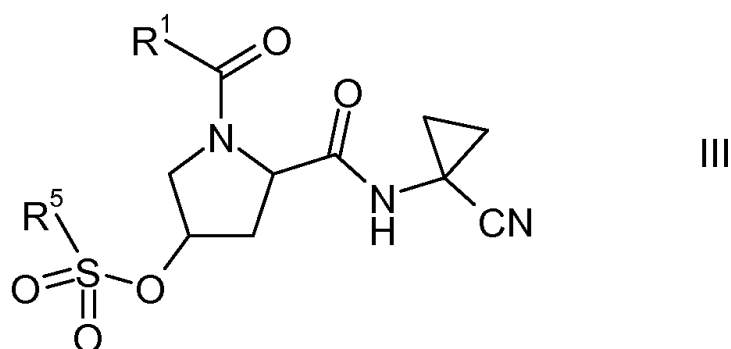
Se lleva a cabo la reacción por lo general en un disolvente orgánico del tipo en tetrahidrofurano, a una temperatura de -10 °C a 40 °C.

25

El aislamiento del sulfonato de la fórmula III puede realizarse con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica ya conocen.

En una forma de ejecución especial del sulfonato de fórmula III

30



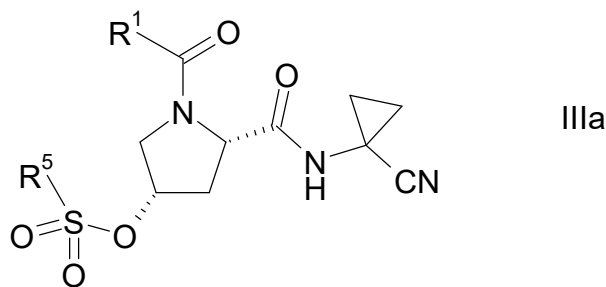
R<sup>1</sup> tiene el significado de



35

R<sup>4</sup> tiene el significado de metilo o de trifluormetilo y R<sup>5</sup> el significado de metilo o fenilo.

En otra forma especial de ejecución, el sulfonato de la fórmula III es un isómero quiral de la fórmula



5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

Paso b)

10 En el paso b) se realiza la reacción del sulfonato de la fórmula III con un compuesto tio de la fórmula IV para generar el tioéter de la fórmula V.

La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de una base, por ejemplo un alcoholato alcalino o un carbonato alcalino.

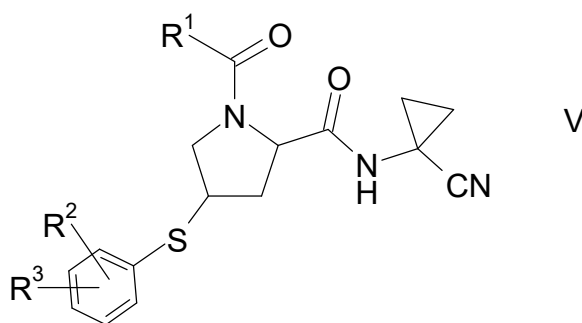
15 Más en especial se emplea un *terc*-butilato de litio, sodio o potasio.

Estará presente de modo conveniente un disolvente orgánico inerte del tipo tetrahidrofurano o dimetilacetamida, o mezclas de los mismos.

20 La temperatura de reacción puede elegirse entre 10 °C y 90 °C.

25 El tioéter de la fórmula V puede separarse de la mezcla reaccionante con arreglo a procedimientos que los expertos en química orgánica ya conocen, por ejemplo por extracción con un disolvente adecuado del tipo acetato de etilo o éter de metilo y *terc*-butilo. La purificación posterior puede realizarse por cristalización en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno, n-heptano, 2-butanol o mezclas de los mismos.

El tioéter de la fórmula V



30 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente no es conocido en la técnica y por ello constituye una forma de ejecución particular de la presente invención.

35 En otra forma especial de ejecución, R<sup>1</sup> tiene el significado de



40 en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> y fenilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno, R<sup>2</sup> tiene el significado de halógeno o halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>3</sup> tiene el significado de halogenoalcoxi C<sub>1-7</sub> o de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub> o halógeno.

Más en especial:

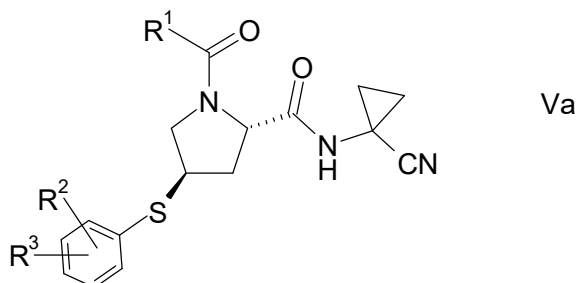
$R^4$  tiene el significado de metilo o trifluorometilo,

$R^2$  tiene el significado de trifluorometilo o cloro y

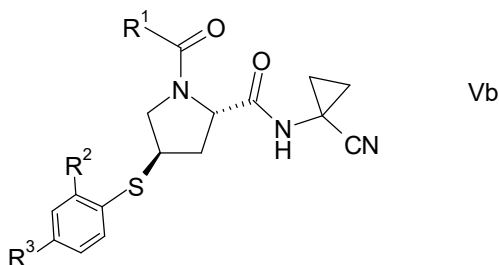
$R^3$  tiene el significado de 2,2,2-trifluoretoxi, 2-metilpirid-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi.

5

En otra forma especial de ejecución, el tioéter de la fórmula V es un isómero quiral de la fórmula



10 y en una forma incluso más especial:



en las que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos anteriormente.

15

Paso c)

En el paso c) se realiza la oxidación del tioéter de la fórmula V para generar el derivado de prolina de la fórmula I.

20

La reacción de oxidación puede realizarse con un agente oxidante que se producto comercial, por ejemplo con peroximonosulfato potásico, que se suministra por ejemplo en forma de sal triple con el nombre de Oxone<sup>®</sup>, o el monoperoxifitalato magnésico hexahidratado.

25

Se emplea de modo conveniente un disolvente orgánico polar, por ejemplo metanol o acetonitrilo. Opcionalmente puede añadirse también agua o soluciones acuosas de ácidos inorgánicos, por ejemplo de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico.

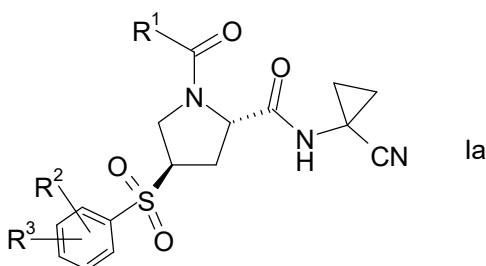
La temperatura de reacción puede elegirse entre 0 °C y 60 °C.

30

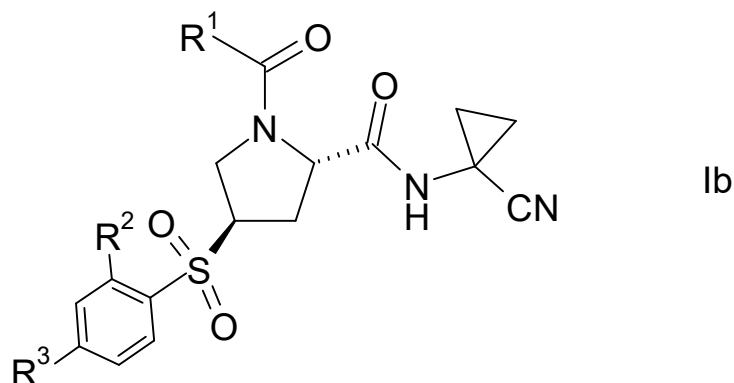
El derivado de prolina de la fórmula I puede separarse de la mezcla reaccionante con arreglo a procedimientos que los expertos en química orgánica ya conocen, por ejemplo por extracción con un disolvente adecuado del tipo acetato de etilo. La purificación ulterior puede realizarse por cristalización en un disolvente adecuado del tipo acetona, isopropanol, agua o mezclas de los mismos.

35

En una forma de ejecución particular de la presente invención, los derivados de prolina de la fórmula I son isómeros quirales de la fórmula



de modo incluso más especial de la fórmula



- 5 en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos a continuación.  
En otra forma especial de ejecución,  
R<sup>1</sup> tiene el significado de



- 10 en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> y fenilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno,  
R<sup>2</sup> tiene el significado de halógeno o halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> y  
R<sup>3</sup> tiene el significado de halogenoalcoxi C<sub>1-7</sub> o de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos  
15 átomos de nitrógeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub> o halógeno.

Más en especial:

- R<sup>4</sup> tiene el significado de metilo o de trifluorometilo,  
R<sup>2</sup> tiene el significado de trifluorometilo o cloro y  
20 R<sup>3</sup> tiene el significado de 2,2,2-trifluoretoxi, 2-metilpirid-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi.

### Ejemplos:

#### Parte general

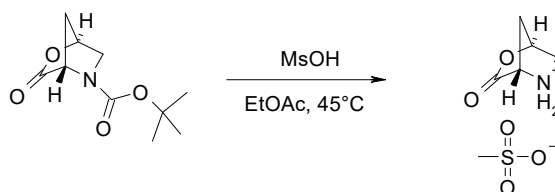
- 25 Todos los disolventes y reactivos proceden de suministradores comerciales y se emplean en el mismo estado en que se reciben. El seguimiento de las reacciones se realiza por análisis de CCF (placas F254 de CCF, Merck) o de CL (cromatografía de líquidos) o de CG (cromatografía de gases). Los espectros RMN protónicos se obtienen en un instrumento Bruker 300, 400 o 600 MHz con desplazamientos químicos (δ en ppm) registrados con respecto al tetrametilsilano que se emplea como patrón interno, en el formato siguiente: desplazamiento químico en ppm (forma del pico, constante de acoplamiento, si procede, integral). Las abreviaturas RMN son las siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; quint, quintuplete; sext, sextuplete; hept, heptuplete; m, multiplete; br, ancha. La pureza se analiza por HPLC en fase inversa. La HPLC se realiza en un equipo Agilent 1100 & 1200. Los análisis elementales se realizan en la empresa Solvias AG (Mattenstrasse, Postfach, CH-4002 Basilea, Suiza). La cromatografía de columna se lleva a cabo en columnas de gel de sílice 60 (malla 32-60, 60 Å) o columna prerrellenadas (Isolute Flash Si). Los espectros de masas se registran en el espectrómetro Agilent 6520 QTOF para el modo ESI (ionización de electropulverización) & APCI (ionización química a presión atmosférica), que se realiza de modo simultáneo (multimodo), y en un instrumento Agilent 5975 para el modo EI (ionización electrónica), con detección iónica de carga positiva (pos.) o negativa (neg.). A menos que se indique otra cosa, se detectan los iones que llevan carga positiva.

#### Formación del alcohol

- 45 A1. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-trifluorometil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

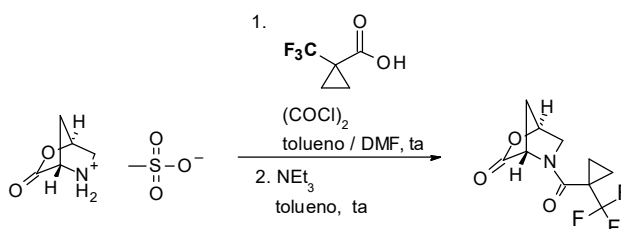
(ejemplo comparativo)

- a.) (1S,4S)-3-oxo-2-oxa-5-azonia-biciclo[2.2.1]heptano-metanosulfonato



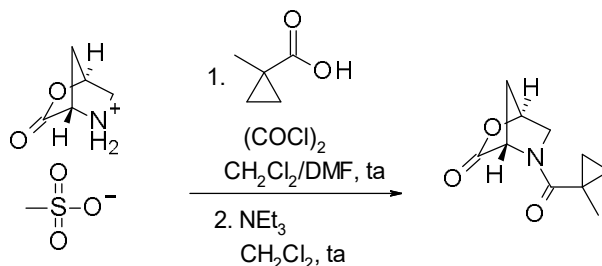
Se disuelve el (1S,4S)-3-oxo-2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo (100,0 g, 469 mmoles) en acetato de etilo (970 ml) y se le añade a 45 °C el ácido metanosulfónico (43,5 ml, 659 mmoles). Se agita la mezcla a 45 °C durante 16 h. Se enfría la suspensión a temperatura ambiente, se filtra, se lava el precipitado con acetato de etilo (240 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco (94,2 g, 96%). EM (EI, neg):  $m/z = 113$  [catión - H]<sup>+</sup>, 69 [catión - H - CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 68 [catión - H - HCO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz):  $\delta$  2,12 (dd, J = 1,2 Hz, 12,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,33 y 3,50 (ABX, J<sub>AB</sub> = 12,0 Hz, J<sub>AX</sub> = 1,9 Hz, J<sub>BX</sub> = 0 Hz, cada 1H), 4,58 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 9,74 (ancha s, 2H).

b) (1S,4S)-5-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona



Se suspende el ácido 1-trifluorometil-ciclopropano-carboxílico (167,0 g, 1084 mmoles) en tolueno (500 ml) y se le añade la dimetilformamida (3,6 ml, 47 mmoles). Se enfría la mezcla a 2 °C (baño de hielo) y se le añade por goteo una solución de cloruro de oxalilo (90 ml, 1037 mmoles) en tolueno (167 ml) (durante 25 min). Se agita la mezcla durante 30 min más y después a temperatura ambiente durante 4 h. Después se enfría de nuevo a 0 °C (baño de hielo seco/metanol) y se le añaden lentamente el metanosulfonato de (1S,4S)-3-oxo-2-oxa-5-azonia-biciclo[2.2.1]heptano (200 g, 956 mmoles), el tetrahidrofurano (330 ml) y la trietilamina (500 ml, 3,59 moles), manteniendo la temperatura de la mezcla reaccionante por debajo de 5 °C. Especialmente después de la adición del 50% de la trietilamina, la reacción se convierte en fuertemente exotérmica y es esencial realizar un enfriamiento eficiente. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h, después se vierte sobre una solución acuosa de ácido cítrico (al 10 %, 1,6 l) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (500 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se disuelve el producto en bruto (245 g, aceite marrón) en diclorometano (330 ml), después se le añaden acetato de etilo (130 ml) y heptano (660 ml) y se destila con cuidado el diclorometano con vacío. El producto empieza a cristalizar. Se enfría la suspensión a 2 °C (baño de hielo), se agita durante 1 h y después se filtra. Se lava el precipitado con una mezcla 1:9 de acetato de etilo/heptano (v/v, 300 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón (219 g, 92%). RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1,17-1,25 (m, 1H), 1,30 (dd, J = 5,3 Hz, 8,3 Hz, 1H), 1,37-1,46 (m, 2H), 2,13 y 2,37 (AB, J<sub>AB</sub> = 10,7 Hz, cada 1H), 3,63 y 3,73 (AB, J<sub>AB</sub> = 12,1 Hz, cada 1H), 4,99 (s, 1H), 5,21 (s, 1H).

c) (1S,4S)-5-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona

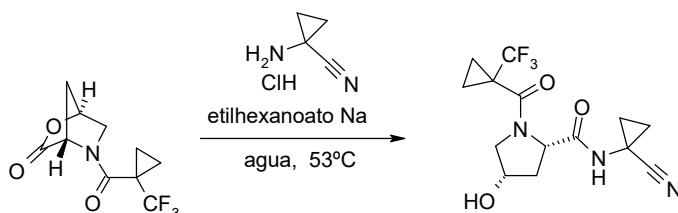


Se disuelve el ácido 1-metil-ciclopropanocarbónico (56,4 g, 552 mmoles) en diclorometano (365 ml) y se le añade la dimetilformamida (405  $\mu$ l, 5,2 mmoles). Se enfría la mezcla a 2 °C y se le añade por goteo el cloruro de oxalilo (70,8 g, 547 mmoles). Se deja calentar y se agita a temperatura ambiente durante 90 min. Después se vierte sobre una suspensión del metanosulfonato de (1S,4S)-3-oxo-2-oxa-5-azonia-biciclo-[2.2.1]heptano (110 g, 526 mmoles) en diclorometano (400 ml). Se enfría la suspensión resultante a 2 °C y se le añade lentamente la trietilamina (256 ml,



1,84 moles) (reacción exotérmica). Se agita a temperatura ambiente durante 70 min y se añade a 2 °C una solución de ácido cítrico (81,0 g, 421 mmoles) en agua (550 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (300 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua (400 ml) y se concentran con vacío hasta un volumen de aprox. 500 ml. Se añade acetato de etilo (330 ml) y se destila el diclorometano residual con vacío (temperatura interna 40 °C). Se añade más cantidad de acetato de etilo (50 ml), se eleva la temperatura interna a 50 °C y lentamente se añade el heptano (800 ml). La cristalización empieza después de añadir aprox. 300 ml de heptano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 12 h y se filtra. Se lavan los cristales con heptano frío (400 ml) y se secan con vacío a 40 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (88,45 g, 86%); p.eb. 101-102 °C; EM (ESI y APCI): m/z = 196,1 [M + H]<sup>+</sup>. RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 0,60-0,67 (m, 2H), 0,87-0,91 (m, 1H), 1,13-1,17 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 2,04 (dd, J = 1,2 Hz, 10,9 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,59 y 3,69 (AB, J<sub>AB</sub> = 11,5 Hz, cada 1H), 4,97 (s, 1H), 5,18 (s, 1H).

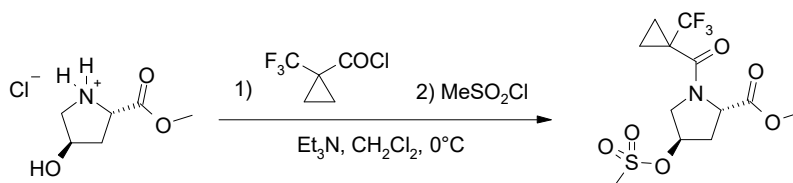
d) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelven la (1S,4S)-5-(1-trifluorometil-ciclo-propanocarbonil)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona (220 g, 883 mmoles), el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (140 g, 1,18 moles) y el 2-etilhexanoato sódico (al 97%, 230 g, 1,34 moles) en agua (1,32 l). Se agita la mezcla a 53 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añade el tetrahidrofurano (880 ml) y se acidifica la mezcla por adición de ácido clorhídrico concentrado (37% p/p, 47 ml) y después por adición de cloruro sódico (440 g). Se extrae con acetato de etilo (1 x 1,4 l, 3 x 550 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. A un volumen de aprox. 1,5 l, el producto empieza a cristalizar después de la adición de cristales de siembra. El volumen de la suspensión se reduce más, hasta aprox. 500 ml y se enfría a 2 °C (baño de hielo). Después de agitar durante 60 min se filtran los cristales, se lavan con una mezcla 1:1 de acetato de etilo / heptano (v/v, 600 ml) y heptano (300 ml) y se secan con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales de color blanco mate (255,0 g, 87%). RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,18-1,29 (m, 4H), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,29 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,73 y 3,96 (ABX, J<sub>AB</sub> = 11,8 Hz, J<sub>AX</sub> = 4,3 Hz, J<sub>BX</sub> = 0 Hz, cada 1H), 4,43-4,53 (m, 2H), 4,81 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

A2. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-trifluorometil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

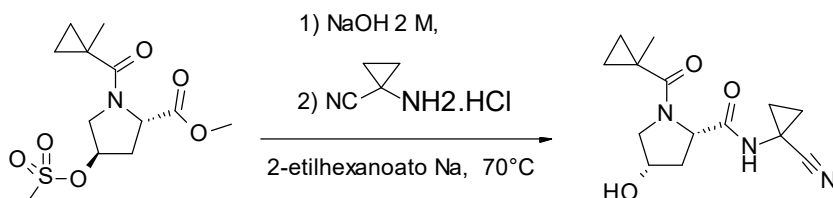
a) (2S,4R)-4-metanosulfoniloxi-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



A una suspensión agitada del ácido 1-trifluorometil-ciclopropano-1-carboxílico (40,4 g, 263 mmoles) en DMF (0,4 ml, 5,25 mmoles) y diclorometano (50 ml) se le añade con agitación a temperatura ambiente durante 2 h el cloruro de oxalilo (36,7 g, 289 mmoles) (¡vigoroso desprendimiento de gas!). Después de agitar durante 0,5 h más (cesa el desprendimiento de gas) se transfiere la solución transparente del cloruro de ácido a un embudo de adición de 100 ml y se vierte con agitación vigorosa a 0 °C durante 0,5 h sobre una suspensión del clorhidrato del éster de metilo de la hidroxiprolina (45,4 g, 250 mmoles) y la trietilamina (101 g, 1000 mmoles) en diclorometano (950 ml). Se agita a 0 °C durante 1 h más, se añade durante 0,5 h el cloruro de metanosulfonilo (31,5 g, 275 mmoles), continúa la agitación a 0 °C durante 0,5 h y se hidroliza la suspensión enfriada con HCl 1 M (500 ml, pH = 1). Se calienta a temperatura ambiente, se lava la fase orgánica con salmuera al 5% (500 ml) y se extraen las dos fases acuosas con diclorometano (250 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran (35-45 °C/≥10 mbares), formándose un producto cristalino en bruto, de color beige (91,4 g), que se disuelve a ~70 °C en acetato de isopropilo (360 ml). La cristalización, que empieza después del enfriamiento y la siembra, finaliza mediante agitación a temperatura ambiente, posterior adición por goteo de heptano (540 ml) y agitación a -20 °C durante 4 h. Por filtración y lavado con una mezcla 2:3 fría de acetato de isopropilo/heptano y después de secar (10 mbares/55 °C/4

h) se obtiene el producto (83,2 g, 92,6%) en forma de polvo cristalino blanco mate, p.eb. = 123-124 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -26,6$  (c 1,0; CHCl<sub>3</sub>); RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,10-1,42 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 1H), 3,06 y 3,76 (s, cada 3H), 3,90 (dd, J<sub>1</sub> = 12,8 Hz, J<sub>2</sub> = 3,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H). ESI-EM (m/z) [M+H]<sup>+</sup> 360 (100).

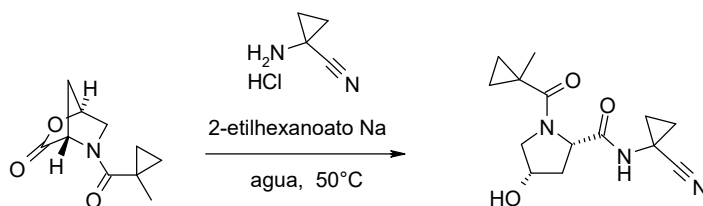
5 b) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Al (2S,4R)-4-metanosulfonilo-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (71,9 g, 200 mmoles) se le añade con agitación y enfriamiento con hielo el NaOH 2,0 M (120,0 ml, 240,0 mmoles), todo de una vez. Se retira el baño de hielo y se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 1 h. Después de neutralizar por adición de HCl 2,0 M (20,0 ml, 40,0 mmoles; pH ~7), se añaden el clorhidrato del 1-aminociclopropano-carbonitrilo (23,7 g 200 mmoles) y el 2-etilhexanoato sódico (37,7 g, 220 mmoles), todo de una vez, se agita la mezcla reaccionante bifásica a 70 °C durante 22 h y se enfría a ~35 °C. Se añaden diclorometano (100 ml) y NaCl (16 g) y se continúa la agitación hasta que se disuelve el NaCl (~15 min). Después de la acidificación con HCl al 25% (~12 ml, pH ~1), se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano (3 x 200 ml) y se lavan todas las tres fases orgánicas por separado con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (40 ml pH ~8). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran (35-502 °C/≥5 mbares), formándose un residuo cristalino de color beige (88,5 g), que se disuelve a ~110 °C en acetato de isobutilo (500 ml). La cristalización, que empieza después de sembrar y enfriar, finaliza mediante agitación a temperatura ambiente durante 1 h y a -20 °C durante 4 h. Por filtración y lavado con acetato de isobutilo frío y después de secar (10 mbares/55 °C/4 h) se obtiene el producto epigrafiado (47,7 g, 72,0%) en forma de polvo cristalino blanco mate, p.eb. 156-157 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -68,9$  (c 1,0; CHCl<sub>3</sub>); RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,15-1,45 (m, 6H), 1,50-1,60 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 2H), 3,72 (dd, J<sub>1</sub> = 11,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,40-4,52 (m, 2H), 4,95 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H). ESI-EM (m/z) [M+H]<sup>+</sup> 332 (56).

30 A3. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

(ejemplo comparativo)



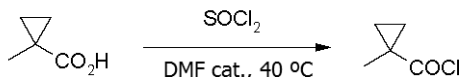
35 Se disuelven la (1S,4S)-5-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-3-ona (100 g, 512 mmoles), el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (62,0 g, 523 mmoles) y el 2-etilhexanoato sódico (97%, 96,5 g, 563 mmoles) en agua (500 ml). Se agita la mezcla a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se añade el diclorometano (500 ml), se acidifica la mezcla por adición de ácido clorhídrico (al 25% p/p, 13,8 ml, 106 mmoles) y se añade cloruro sódico (120 g). Se agita la mezcla durante 1 h, se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 330 ml), se reúnen los extractos orgánicos y se concentran con vacío hasta un volumen de aprox. 1,1 l. Se añade acetato de etilo (1,1 l), se concentra la mezcla con vacío a un volumen de aprox. 1 l y se le añade heptano (1 l) durante 30 min. Se agita la suspensión resultante a 2 °C durante 2 h, se filtra, se lava el precipitado con una mezcla 1:1 fría de acetato de etilo/heptano (v/v, 340 ml) y heptano (340 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales ligeramente amarillos (129,4 g, 90%); EM (ESI y APCI): m/z = 278,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  0,60-0,65 (m, 2H), 0,89-0,92 (m, 1H), 0,95-0,98 (m, 1H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,50-1,57 (m, 2H), 2,13 (ddd, J = 5,0 Hz, 9,0 Hz, 14,1 Hz, 1H), 2,39 (br d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 4,3 Hz, 11,6 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,70 (ancha s, 1H), 7,92 (ancha s, 1H).

50

A4. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

a) cloruro de 1-metil-ciclopropanocarbonilo

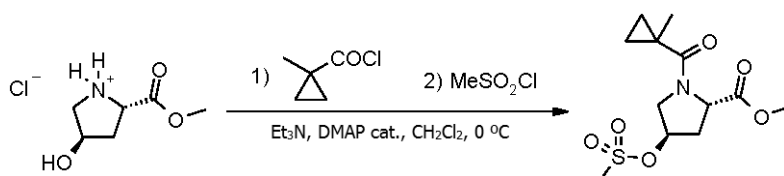
5



Al ácido 1-metil-ciclopropanocarbónico (100,1 g, 1000 mmoles) y la DMF (0,37 g, 5,0 mmoles) se les añade con cuidado y con agitación a ~40 °C durante 1 h el cloruro de tionilo (125,0 g, 1050 mmoles). Después de agitar a 40 °C durante 1 h más, se destila el producto en bruto (122,3 g) a través de una columna Vigreux, obteniéndose el producto epigrafiado (114,8 g, 96,8%) en forma de líquido amarillo brillante, p.eb. = 129-130 °C/~1000 mbares; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,98 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,59 (m, 2H).

b) (2S,4R)-4-metanosulfonilo-1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

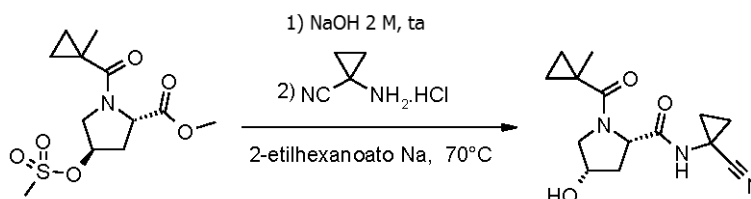
15



A una suspensión del clorhidrato del éster de metilo de la hidroxiprolina (36,3 g, 200 moles), la trietilamina (65,8 g, 650 mmoles) y la dimetilaminopiridina (1,25 g, 10 mmoles) en diclorometano (800 ml) se le añade a 0 °C durante 0,5 h el cloruro de 1-metil-ciclopropanocarbonilo (24,9 g, 210 mmoles). Después de agitar durante 2 h más se añade durante 0,5 h el cloruro de metanosulfonilo (28,64 g, 250 mmoles; nota 7) y se continúa la agitación a 0 °C durante 1 h. Se transfiere la mezcla reaccionante fría a un embudo de separación y se lava con HCl 1 M (400 ml) y salmuera al 10% (400 ml). Se extraen las fases acuosas con diclorometano (400 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por filtración y evaporación del disolvente (35-45 °C/≥10 mbares) se obtiene el producto cristalino en bruto (63,8 g) que se disuelve a ~70 °C en acetato de isobutilo (250 ml). Después de sembrar a ~50 °C, la cristalización finaliza por enfriamiento a temperatura ambiente y agitación a -20 °C durante una noche. Por filtración, lavado con acetato de isobutilo frío y secado (50 °C/10 mbares/3 h) se obtiene después el producto epigrafiado (57,5 g, 94,2%) en forma de polvo cristalino blanco, p.eb. 102-103 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -10,3 (c 1,0; CHCl<sub>3</sub>); RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,50-0,70 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,63 (br t, 1H), 5,35 (s, 1H).

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

35



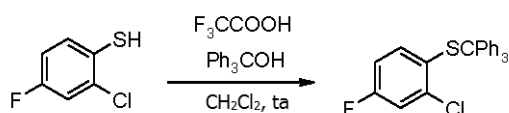
A una solución 2M de NaOH (60,0 ml, 120 mmoles) se le añade a 0 °C el (2S,4R)-4-metanosulfonilo-1-(1-metil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (30,54 g, 100 mmoles), todo de una vez. Se retira el baño de hielo y se calienta la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de HCl 2 M (10,0 ml, 20 mmoles) se añaden el clorhidrato del 1-aminociclopropanocarbonitrilo (11,86 g, 100 mmoles) y el 2-etilhexanoato sódico (18,28 g, 110 mmoles), todo de una vez y se agita la mezcla reaccionante bifásica a 70 °C durante 21 h. Después de enfriar a ~35 °C, se añaden el diclorometano (50 ml) y NaCl (8,0 g) y se continúa la agitación hasta que se disuelve el NaCl. Se acidifica la mezcla reaccionante con HCl del 25% (8 ml), se transfiere a un embudo de separación y se extrae con diclorometano (4 x 150 ml). Se lavan las cuatro fases orgánicas sucesivamente con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran a sequedad (402 °C/≥5 mbares), formándose un residuo cristalino de color beige (38,5 g), que se disuelve de nuevo en diclorometano (200 ml). El cambio de disolvente por acetato de etilo se lleva a cabo en un rotavapor por adición del acetato de etilo (350 ml) en porciones a 60-80 °C/950 mbares y al mismo tiempo la destilación del diclorometano. Se enfría la suspensión de los cristales a temperatura ambiente y se agita a -20 °C

durante una noche. Por filtración, lavado con acetato de etilo frío y secado (50 °C/10 mbares/4 h) se obtiene el producto epigrafiado (20,8 g, 75,0%) en forma de polvo cristalino blanco mate, p.eb. = 159,5-160,5 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -111,0$  (c 1,0; CHCl<sub>3</sub>); RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  0,58-0,67 (m, 2H), 0,86-1,02 (m, 2H), 1,18-1,28 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,48-1,59 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,36 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,76 y 3,86 (AB, J<sub>AB</sub> = 11,7 Hz, J<sub>AX</sub> = 4,3 Hz, J<sub>BX</sub> = 0 Hz, cada 1H), 4,50 (quint, J = 4,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H).

### B. Formación del compuesto tio

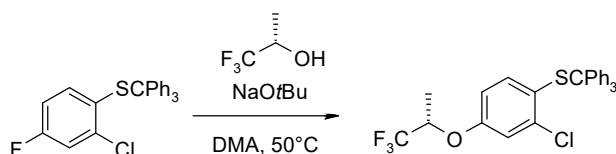
B1. Obtención del 2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenotiol

a) 2-cloro-4-fluor-1-tritilsulfanil-benceno



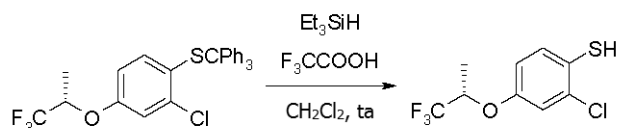
Se disuelve el 2-cloro-4-fluor-bencenotiol (250 g, 1,54 moles) en diclorometano (1,25 l) y se le añaden a temperatura ambiente el ácido trifluoroacético (120 ml, 1,57 moles) y después el trifenilmetanol (400 g, 1,54 moles) (es necesario el enfriamiento con un baño de hielo durante la adición del trifenilmetanol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (622 g, pureza según HPLC = 99%, 99%), que se emplea sin más purificación en el paso siguiente. RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  6,55 (ddd, J = 2,9 Hz, 8,0 Hz, 8,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,2 Hz, 8,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,9 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 9H), 7,34-7,39 (m, 6H).

b) 2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-1-tritilsulfanil-benceno



Se disuelve el (S)-1,1,1-trifluor-propan-2-ol (100 g, 877 mmoles) en la dimetilacetamida (600 ml) y se enfría la solución a 2 °C (baño de hielo). Se añade a 2 °C una solución del *tert*-butóxido sódico (77,5 g, 790 mmoles) en dimetilacetamida (100 ml) y se agita la mezcla durante 15 min. Se trata esta solución a temperatura ambiente con una solución del 2-cloro-4-fluor-1-tritilsulfanil-benceno (200 g, 494 mmoles) en dimetilacetamida (100 ml) y después se agita a 50 °C durante 3 h. Se vierte sobre una mezcla de salmuera (200 ml), hielo (1,2 kg) y agua (2,0 l) y se extrae con éter de metilo y *tert*-butilo (2 x 1000 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una mezcla 1:1 de salmuera/agua (v/v, 300 ml) y se concentran con vacío, formándose el producto en bruto como aceite viscoso amarillo. Se disuelve el aceite en etanol (1,6 l) y después se le añade agua (240 ml) lentamente a temperatura ambiente. Se agita la suspensión resultante durante 14 h, se enfría a 2 °C (baño de hielo), se agita durante 2 h más y después se filtra. Se lava el sólido con una mezcla 4:1 de etanol/agua (v/v, 500 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco (238 g, 97%). RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 4,50 (qq, J = 6,2 Hz, 6,2 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 2,8 Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 9H), 7,33-7,39 (m, 6H).

c) 2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenotiol

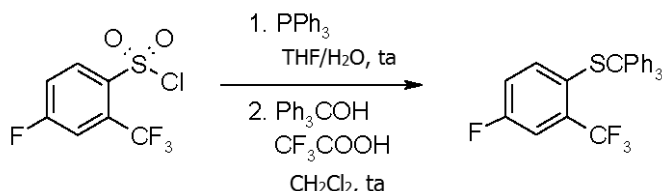


Se disuelve el 2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-1-tritilsulfanil-benceno (220 g, 441 mmoles) en diclorometano (800 ml) y se le añaden a temperatura ambiente el ácido trifluoroacético (165 ml, 2,15 moles) y después el trietilsilano (110 ml, 674 mmoles, es necesario enfriar con un baño de hielo). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min se concentra la mezcla con vacío. Se añade al residuo una solución de hidróxido potásico (2 M en agua, 1,1 l) y se agita la suspensión durante 15 min. Después de filtrar, se lava el sólido restante con agua. Se reúne el líquido filtrado, se acidifica a pH < 2 por adición de ácido clorhídrico (al 25% en agua, 330 ml) y se extrae con éter de metilo y *tert*-butilo (3 x 500 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa de hidrogenocarbonato potásico (1 M, 330 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se trata el aceite

turbio con heptano (80 ml) y se filtra. Se sigue lavando el sólido restante con heptano (20 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran y se secan con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro (105 g, 93%); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,49 (dd,  $J = 6,5$  Hz, 0,5 Hz, 3H), 3,75 (s, 1H), 4,55 (qq,  $J = 6,2$  Hz, 6,2 Hz, 1H), 6,79 (dd,  $J = 3,0$  Hz, 8,9 Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

5 B2. Obtención del 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluor-metil-bencenotiol

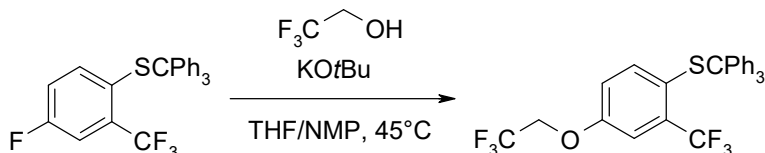
a) 4-fluor-2-trifluorometil-1-tritilsulfanil-benceno



10 Se disuelve la trifenilfosfina (126,2 g, 481 mmoles) en tetrahidrofurano (155 ml) y se le añade a 22 °C de temperatura interna durante 30 min una solución del cloruro de 4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonilo (40,0 g, 152 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml). Se agita la suspensión amarilla a temperatura ambiente durante 15 min, se le añade agua (48 ml) y se agita la solución transparente resultante durante 20 min. Se añaden una solución de hidróxido sódico concentrado (al 32% p/p en agua, 34 ml, 367 mmoles) y agua (260 ml), se destila la totalidad del tetrahidrofurano con vacío y se filtra la suspensión acuosa resultante. Se lavan a fondo los sólidos filtrados (trifenilfosfina y óxido de trifenilfosfina) con agua (360 ml), se reúnen los líquidos filtrados, se acidifican por adición de ácido clorhídrico acuoso (del 25% p/p, 40,0 ml, 307 mmoles), se extraen con diclorometano (1 x 200 ml, 1 x 60 ml), se reúnen los extractos orgánicos (aprox. 260 ml) y se emplean en el paso siguiente sin más tratamiento.

20 Se disuelve el trifenilmetanol (39,7 g, 149,4 mmoles) en la solución del 4-fluor-2-trifluorometil-bencenotiol en bruto en diclorometano (aprox. 260 ml) del paso anterior y se le añade a temperatura ambiente una solución de ácido trifluoroacético (21,2 g, 186 mmoles) en diclorometano (20 ml). Después de agitar durante 15 h se basicifica la mezcla por la adición posterior de agua (20 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico concentrado (32% p/p, 26,9 g, 215 mmoles) y agua de nuevo (240 ml). Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano (100 ml), se reúnen los extractos orgánicos y se concentran a 50 °C con vacío hasta un volumen de aprox. 330 ml. Se añade continuamente etanol (400 ml) a la destilación, manteniendo constante el volumen total (sustitución del disolvente). Se deja enfriar la solución (aprox. 300 ml) a temperatura ambiente y la cristalización empieza a 42 °C. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 18 h y a 0 °C durante 1 h. Después de filtrar se lava el precipitado con etanol frío (100 ml) y se seca con vacío a 40 °C, obteniéndose más cantidad del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco (52,5 g, 79%). EM (EI):  $m/z = 243$  [ $\text{CPh}_3$ ] $^+$ ; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  6,73 (ddd,  $J = 2,8$  Hz, 8,3 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,04 (dd,  $J = 5,4$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 10H), 7,35-7,37 (m, 6H); análisis elemental calculado para el  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{S}$ : C, 71,22; H, 4,14; S, 7,31; F, 17,33; hallado: C, 71,16; H, 4,26; S, 7,15; F, 17,09.

35 b) 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-1-tritil-sulfanil-benceno

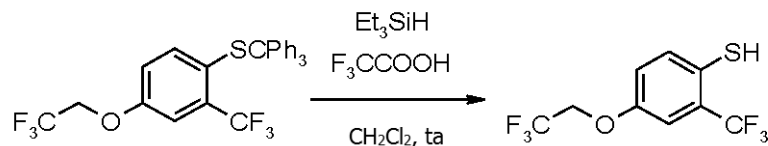


40 Se suspende el *terc*-butóxido potásico (98% p/p, 39,17 g, 342,1 mmoles) en tetrahidrofurano (190 ml) y se le añade a temperatura ambiente una solución de trifluoroetanol (35,65 g, 356,4 mmoles) en tetrahidrofurano (28 ml) (reacción exotérmica). Se agita la mezcla durante 15 min y se le añade una solución del 4-fluor-2-trifluorometil-1-tritilsulfanil-benceno (125 g, 285 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidona (240 ml) y tetrahidrofurano (290 ml). Se agita la solución marrón resultante a temperatura ambiente durante 30 min y después a 45 °C de temperatura interna durante 2 h. Después se añaden agua (720 ml), salmuera (125 ml) y éter de metilo y *terc*-butilo (720 ml) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución de cloruro sódico (59,3 g, 1015 mmoles) en agua (380 ml) y se concentra con vacío a 40 °C hasta un volumen de aprox. 400 ml. Se diluye la solución con etanol (300 ml) y se añade en continuo más cantidad de etanol (480 ml) a la destilación, manteniendo constante un volumen total de aprox. 700 ml (sustitución del disolvente). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 14 h y a 0 °C durante 1 h, después se le añade agua (140 ml) y se agita la suspensión a 0 °C durante 1,5 h más. Se filtra, se lava el precipitado con una mezcla 5:1 fría de etanol/agua (v/v, 288 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales finos amarillos (140,9 g, 95%); EM (EI):  $m/z = 243$  [ $\text{CPh}_3$ ] $^+$ ; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,

600 MHz):  $\delta$  4,26 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 2,9 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 9H), 7,33-7,37 (m, 6H).

c) 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benzenotiol

5



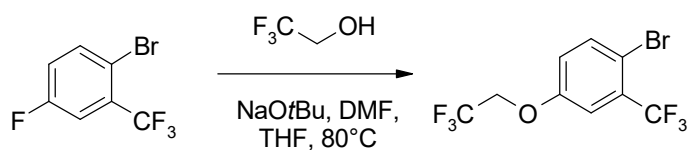
10 Se disuelve el 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-1-tritilsulfanil-benceno (100 g, 193 mmoles) en diclorometano (600 ml) y se le añaden a temperatura ambiente el ácido trifluoroacético (44,9 g, 386 mmoles) y después a 18 °C (enfriando con un baño de hielo) una solución de trietilsilano (24,9 g, 214 mmoles) en diclorometano (75 ml). Se agita la mezcla amarilla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade agua (600 ml) y se destila el diclorometano con vacío y con agitación vigorosa. Se añade éter de metilo y *tert*-butilo (600 ml) y se basicifica la mezcla bifásica resultante por adición de una solución acuosa concentrado de hidróxido sódico (32% p/p, 54 ml, 583 mmoles) hasta un pH de 12. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con éter de metilo y *tert*-butilo (400 ml), se acidifica por adición de ácido clorhídrico (del 25% p/p en agua, 35 ml, 268 mmoles) hasta un pH de 3 y se extrae con éter de metilo y *tert*-butilo (600 ml). Se lava el extracto orgánico con una solución de hidrogenocarbonato sódico (16,1 g, 193 mmoles) en agua (500 ml) y agua (500 ml) y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo (49,7 g, 90%). EM (ESI y APCI, neg): m/z = 275,0 [M - H]<sup>-</sup>. RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  3,66 (q, J = 2,5 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 2,9 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

20

B3. Obtención del 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benzenotiol

a1) 1-bromo-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benceno

25

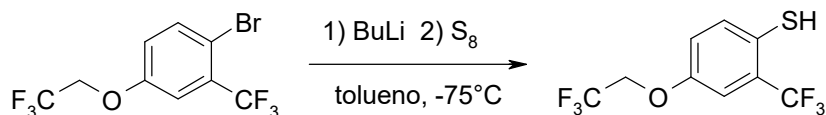


30

A una solución 2,4 M de *tert*-butóxido sódico en THF (156,3 ml, 375 mmoles, Chemetall) se le añaden la DMF (38,5 ml, 500 mmoles) y el 2,2,2-trifluoretanol (41,27 g, 413 mmoles). Después de la adición del 2-bromo-5-fluorobenzotrifluoruro (60,8 g, 250 mmoles) se calienta la mezcla reaccionante a reflujo y se agita a ~80 °C durante 7 h. Después de enfriar la mezcla reaccionante a 25 °C, se le añade el TBME (800 ml) y se lava con HCl 1 M (400 ml), NaHCO<sub>3</sub> al 5% (400 ml) y salmuera al 10% (400 ml). Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a sequedad (602 °C/≥5 mbares), obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (80,0 g, 99,1%) en forma de aceite amarillo que se emplea sin purificación en el paso siguiente; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4,38 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 6,98 (dd, J<sub>1</sub> = 8,6 Hz, J<sub>2</sub> = 2,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

35

b1) 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benceno-tiol



40

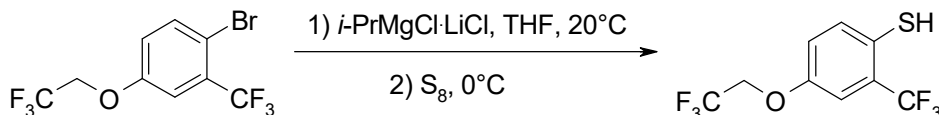
A una solución del 1-bromo-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benceno (80,8 g 250 mmoles) en tolueno (1000 ml) se le añade el éter de dietilo (52 ml, 500 mmoles). Después de enfriar a -75 °C se le añade a -75 °C durante 30 min el butil-litio 2,5 M en tolueno (105 ml, 263 mmoles) y se continúa la agitación a -75 °C durante 30 min. Se añade a -75 °C azufre en polvo (8,8 g, 275 mmoles), todo de una vez, y se continúa la agitación durante 7 h. Se vierte la suspensión amarilla fría sobre una mezcla agitada de tolueno (1000 ml) y NaOH 0,5 M (1000 ml). Se agita vigorosamente durante 5 min, se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (500 ml). Se enfría la fase acuosa a ~10 °C, se acidifica con HCl 6 M (~150 ml) y se extrae con diclorometano (1000 ml). Se lava la fase de diclorometano con salmuera al 10% (1000 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad (602 °C/≥5 mbares), formándose un producto aceitoso amarillo en bruto (58,2 g). Por purificación mediante destilación se obtiene el producto epigrafiado (55,1 g, 79,8%) en forma de aceite amarillo brillante, p.eb. 84-86 °C/2,3

50

mbar; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,66 (q,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,36 (q,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 6,98 (dd,  $J_1 = 8,6$  Hz,  $J_2 = 2,7$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

b2) 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benceno-tiol

5



A una solución del 1-bromo-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benceno (16,2 g, 50 mmoles) en THF (200 ml) se le añade a 20 °C con agitación durante 30 min una mezcla (1:1) de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio 1,3 M en THF (46,2 ml  $\cong$  45,2 g, 60 mmoles de Turbo-Grignard, Chemetall). Después de agitar a 20 °C durante 2 h se enfría la solución amarilla transparente a 0 °C y se le añade azufre en polvo (1,84 g, 57,5 mmoles), todo de una vez. Continúa la agitación a 0 °C durante 2 h, se hidroliza la mezcla reaccionante con agitación vigorosa con HCl 0,5 M (200 ml) y se extrae dos veces con TBME (200 ml y 100 ml). Se lavan las dos fases orgánicas con NaOH 0,5 M (200 ml), se acidifica la fase de NaOH enfriada con hielo con HCl 6 M (20 ml) y se extrae con TBME (200 ml). Se lava la fase de TBME con salmuera al 10% (100 ml), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra ( $\leq 602$  °C/ $\geq 5$  mbares), obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (11,4 g) en forma de aceite amarillo, que se purifica por destilación con un refrigerante de tubo de bolas (11,1 g, 80,4%), p.eb.  $\approx 90$  °C/2 mbares; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,66 (q,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,36 (q,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 6,98 (dd,  $J_1 = 8,6$  Hz,  $J_2 = 2,7$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

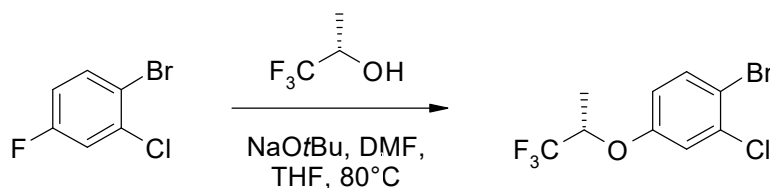
10

15

20

B4. Obtención del 2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenotiol

a) 1-bromo-2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benceno



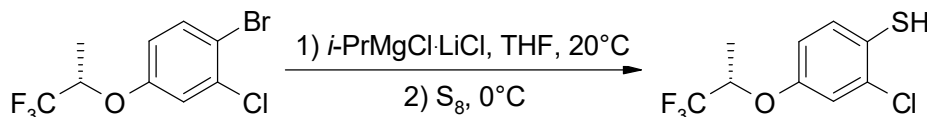
25

A una solución 2,4 M de *tert*-butóxido sódico en THF (156,3 ml, 375 mmoles) se le añaden con agitación el (S)-1,1,1-trifluor-propan-2-ol (47,1 g, 413 mmoles), la DMF (77,0 ml, 1000 mmoles) y el 1-bromo-2-cloro-4-fluorobenceno (52,4 g, 250 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo y se agita a  $\sim 80$  °C durante 19 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añade el TBME (1000 ml) y se lava la mezcla reaccionante con HCl 1 M (500 ml),  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (500 ml) y salmuera al 10% (400 ml). Se extraen las fases acuosas con TBME (400 ml), se secan las fases orgánicas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran a sequedad ( $\leq 602$  °C/ $\geq 5$  mbares), formándose 75,8 g del producto epigrafiado en bruto. Por destilación en una columna Vigreux se obtiene el producto en forma de aceite incoloro (71,5 g, 94,2%), p.eb.  $\sim 70$  °C/0,1 mbares; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,50 (dd,  $J_1 = 6,4$  Hz,  $J_2 = 0,5$  Hz, 3H), 4,59 (hept,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J_1 = 8,9$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H).

30

35

b) 2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenotiol



40

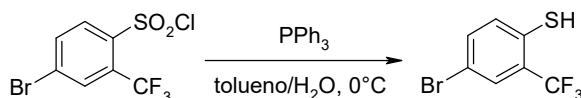
A una solución del 1-bromo-2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benceno (15,2 g, 50 mmoles) en THF (200 ml) se le añade con agitación a 20 °C durante 30 min una mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio 1,3 M en THF (50,0 ml  $\cong$  49,0 g, 65 mmoles de Turbo-Grignard, Chemetall). Se sigue agitando a 20 °C durante 2 h, se enfría la solución amarilla a -5 °C y se le añade azufre (1,92 g, 60 mmoles), todo de una vez. Se agita a 0 °C durante 2 h, se retira el baño de hielo y se hidroliza la mezcla reaccionante con HCl 1 M (125 ml). Se extrae la mezcla reaccionante dos veces con TBME (200 ml y 100 ml) y se lavan las fases orgánicas con NaOH 1 M (125 ml). Se separa la fase de NaOH, se enfría a  $\sim 10$  °C y se acidifica con HCl 6 M (25 ml). Se extrae con TBME (200 ml), se lava con salmuera al 10% (100 ml), se seca la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra ( $\leq 50$  °C/ $\geq 5$  mbares), obteniéndose (10,1 g, 78,7%) el producto epigrafiado en bruto en forma de aceite amarillo. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,49 (dd,  $J_1 = 6,5$  Hz,  $J_2 = 0,5$  Hz, 3H), 3,75 (s, 1H), 4,55 (hept,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 6,79 (dxd,  $J_1 = 8,9$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H).

45

50

## B5. Obtención de la 3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-propionamida

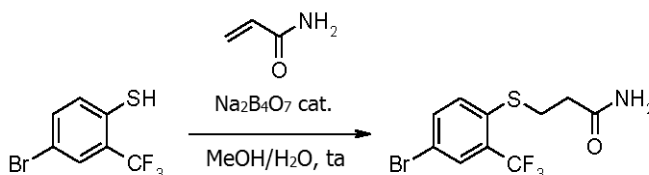
## a) 4-bromo-2-trifluorometil-bencenotiol



5

Se disuelve el cloruro de 4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonilo (375 g, 1,16 moles) en tolueno (1,5 l) y se le añade a 5 – 10 °C durante 45 min una solución de trifenilfosfina (994 g, 3,79 moles) en tolueno (1,5 l). Se agita la suspensión amarilla a 0 – 5 °C durante 30 min, se le añade a 5 – 12 °C agua (360 ml) (reacción fuertemente exotérmica) y se agita la suspensión incolora resultante a temperatura ambiente durante 20 min. Se filtra y se lava el precipitado con tolueno (1 l). Se reúnen los extractos orgánicos y se extraen con una solución de hidróxido potásico (1 M en agua, 2,8 l). Durante la extracción se forman 3 fases. Se desecha la fase superior y se lavan las dos restantes con tolueno (1 l). Se acidifica la fase acuosa hasta un pH de 3-4 por adición de ácido cítrico (280 g, 1,46 moles). Se añade n-heptano (1 l), se filtra el precipitado y se lava con n-heptano (500 ml). Se separan las fases de los líquidos filtrados reunidos y se extrae la fase acuosa con n-heptano (1,5 l). Se reúnen los extractos orgánicos y se secan con sulfato sódico. Se añade gel de sílice (250 g), se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 10 min, se filtra y se lava el gel de sílice filtrado con n-heptano (1 l). Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran y se secan con vacío a 45 °C, obteniéndose 291,2 g (98%) del compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro, que se emplea sin más purificación en el paso siguiente. EM (EI): m/z = 256,9, 254,9 [M + H]<sup>+</sup>. RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,76 (q, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,0 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

## b) 3-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilsulfanil)-propionamida

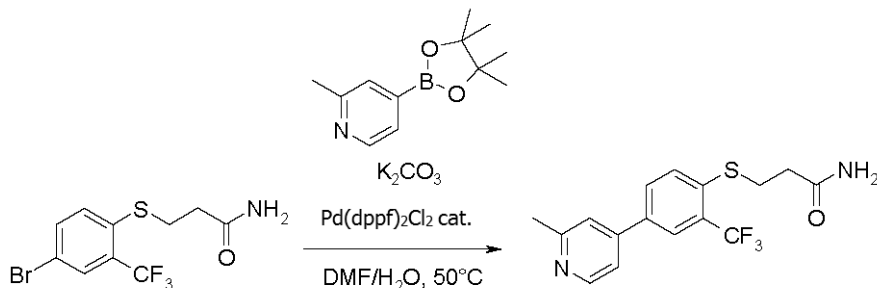


25

Se disuelve el 4-bromo-2-trifluorometil-bencenotiol (259,2 g, 1,01 moles) en metanol (1,3 l) y se le añaden a temperatura ambiente agua (2,6 l), la acrilamida (130 g, 1,82 moles) y después el tetraborato sódico (25,9 g, 129 mmoles). Se agita la suspensión durante 40 h. Se filtra, se lava el sólido con agua (2,6 l) y n-heptano (2,6 l) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de blanco polvo (325,6 g, 98%). EM (EI): m/z = 330,0, 328,0 [M + H]<sup>+</sup>. RMN-H<sup>1</sup> (d6-DMSO, 400 MHz): δ 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,92 (bs, 1H), 7,37 (bs, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H).

30

## c1) 3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-fenil-sulfanil]-propionamida



35

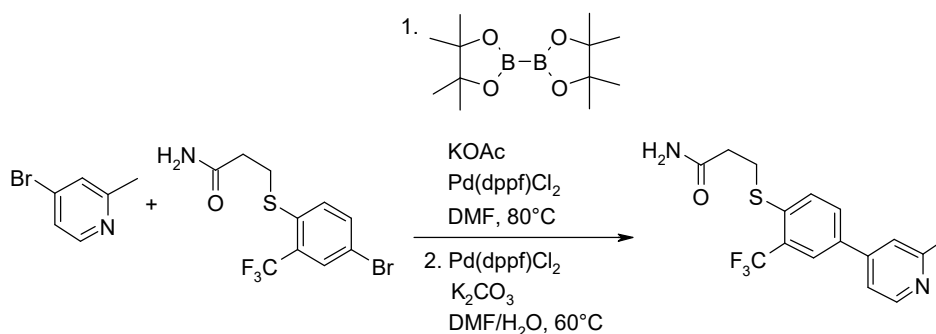
Se disuelve la 3-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil-sulfanil)-propionamida (300 g, 914 mmoles) y el carbonato potásico (300 g, 2,17 moles) en N,N-dimetilformamida (3,0 l). Se añaden el 2-metilpiridina-4-boronato de pinacol (285 g, 1,3 moles) y agua (240 ml). Se desgasifica la solución y se le añade el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio (II) (30 g, 41 mmoles). Se agita la mezcla a 50 °C durante 20 h. Se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua enfriada con hielo (5 °C, 5 l) y se extrae con acetato de etilo (1 x 3,5 l, 2 x 1,5 l). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera/agua (mezcla 1:1 en v/v, 750 ml) y salmuera (750 ml), después se les añade metanol (600 ml) y se seca la mezcla con sulfato sódico. Se añade gel de sílice (400 g), se filtra la suspensión y se

40



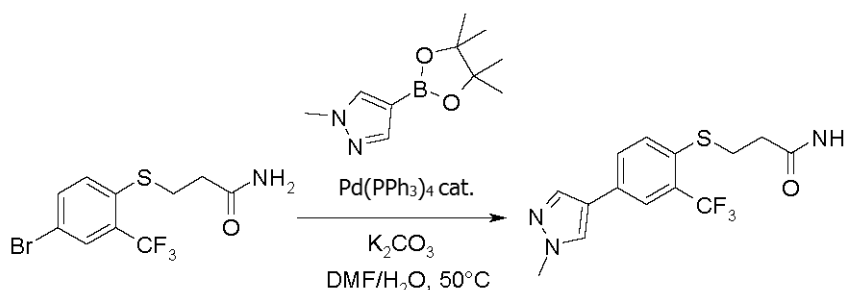
lava con acetato de etilo/metanol (mezcla 9:1 en v/v, 1,5 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío. Se suspende el residuo en tolueno (600 ml) y n-heptano (300 ml) y se agita a 60 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra el precipitado, se lava con tolueno/n-heptano (mezcla 4:1 en v/v, 300 ml) y n-heptano (300 ml) y se seca con vacío, obteniéndose 230,3 g de material cristalino marrón. Se siguen purificando a temperatura ambiente durante 30 min los cristales por trituración en isopropanol/heptano (mezcla 1:1 en v/v, 600 ml) y a 0 – 4 °C (baño de hielo) durante 30 min. Se filtra el precipitado, se lava con n-heptano/isopropanol (mezcla 4:1 en v/v, 300 ml) y se seca con vacío a 65 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino ligeramente marrón (215,7 g, 69%); EM (EI): m/z = 341,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (d6-DMSO, 400 MHz): δ 2,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (bs, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,58 (dd, J = 1,6 Hz, 5,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

c2) 3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-fenil-sulfanil]-propionamida (un crisol de bromopicolina)



Se disuelve la 4-bromo-2-metilpiridina (6,0 g, 34,9 mmoles) en dimetilformamida (60 ml) y después se les añaden a temperatura ambiente el acetato potásico (10,0 g, 102 mmoles) y el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10 g, 39,4 mmoles). Se desgasifica la solución y se le añade el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (400 mg, 547 μmoles). Se agita la mezcla reaccionante de color marrón a 80 °C durante 22 h. Se enfría a temperatura ambiente, se les añaden la 3-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilsulfanil)-propionamida (8,0 g, 24,4 mmoles), el carbonato potásico (8,0 g, 57,9 mmoles), la dimetilformamida (20 ml) y agua (16 ml). Se desgasifica la mezcla, se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se añade más cantidad del [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (400 mg, 547 μmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante de color marrón a 60 °C durante 20 h. Se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua (150 ml) y se extrae con acetato de etilo (1 x 80 ml, 2 x 40 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera/agua (mezcla 1:1 en v/v, 20 ml) y salmuera (20 ml), se les añade el metanol (16 ml) y se seca la mezcla con sulfato sódico. Se añade gel de sílice (16 g), se filtra la suspensión y se lava con acetato de etilo/metanol (mezcla 9:1 en v/v, 40 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío. Se trata el residuo con tolueno/n-heptano (mezcla 1:1 en v/v, 24 ml) y se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se filtra, se lava el precipitado con tolueno/n-heptano (mezcla 4:1 en v/v, 10 ml) y n-heptano (10 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales marrones (5,7 g, 71%); EM (EI): m/z = 341,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (d6-DMSO, 400 MHz): δ 2,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (bs, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,58 (dd, J = 1,6 Hz, 5,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

B6. Obtención de la 3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-propionamida

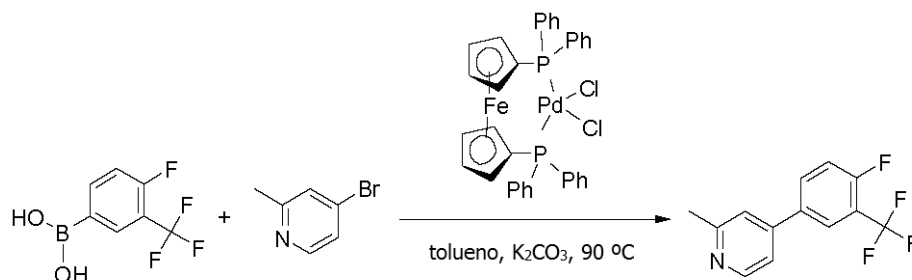


En atmósfera de Ar se disuelve la 3-(4-bromo-2-trifluorometilfenilsulfanil)-propionamida (160 g, 488 mmoles) en la N,N-dimetilformamida (1,5 l) y después se le añaden el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (143 g, 687 mmoles), el carbonato potásico (160 g, 1,16 moles) y agua (130 ml). Se desgasifica la solución y se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (24,0 g, 20,8 mmoles). Se agita la mezcla a 50 °C durante 16 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre agua (5 l) y se extrae con acetato de etilo (1 x 3 l, 2 x 1 l). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (1 l), se reduce el volumen con vacío hasta aprox. 2 l y se seca con sulfato sódico. Se sigue reduciendo el líquido filtrado resultante con vacío hasta que se produce la

precipitación y se forma una suspensión homogénea. Se añade en porciones el éter de metilo y *terc*-butilo (1 l) a la destilación, manteniendo constante el volumen total (sustitución del disolvente). Se enfría la suspensión a 5 °C (baño de hielo) y se filtra. Se lava el precipitado con éter de metilo y *terc*-butilo (500 ml) y se seca con vacío, obteniéndose 141 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino marrón (88%); EM (ESI y APCI):  $m/z = 330,1 [M + H]^+$ ; RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz):  $\delta$  2,54 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 3,27 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 5,39 (bs, 1H), 5,52 (bs, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,77 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H).

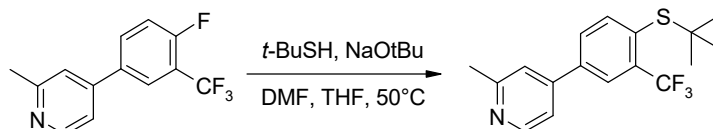
B7. Obtención del clorhidrato del 4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-benzenotiol

10 a) 4-(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina



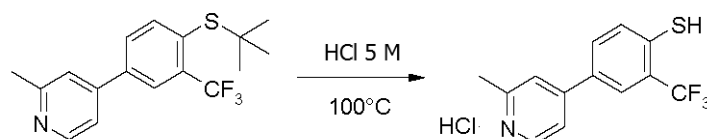
15 A una suspensión agitada del ácido 4-fluor-3-(tri-fluorometil)fenilborónico (42,6 g, 205 mmoles) en tolueno (200 ml) se le añaden la 4-bromo-2-metilpiridina (34,4 g, 200 mmoles) y el carbonato potásico acuoso 2 M (200 ml). Después de la adición de un complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (81,7 mg, 0,1 mmoles) se agita la mezcla reaccionante amarillenta de dos fases a reflujo a 88 °C durante 23 h. Se enfría la mezcla reaccionante resultante de color parduzco a temperatura ambiente y se extrae con tolueno (200 ml). Se lava con salmuera al 10% (200 ml), se seca la fase de tolueno con  $Na_2SO_4$  (50 g) y se trata con agitación con carbón (2 g) durante 30 min. Por filtración y evaporación (50 °C/ $\geq 10$  mbares) se obtiene el producto epigrafiado en bruto (50,7 g, 99,4%) en forma de residuo cristalino blanco mate, que se emplea sin purificación en el paso siguiente; RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,64 (s, 3H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,84 (dd,  $J_1 = 6,7$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H). ESI-EM ( $m/z$ )  $[M+H]^+$  256,3 (100).

25 b) 4-(4-*terc*-butilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina



30 A una solución de la 4-(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina (51,0 g, ~200 mmoles) en THF (100 ml) se le añaden con cuidado a temperatura ambiente el 2-metil-2-propanotiol (23,5 g, 260 mmoles) y la DMF (29,2 g, 400 mmoles). Se añade durante 50 min una solución de *terc*-butóxido sódico al 25% en THF (96,1 g = 106 ml, 250 mmoles, Chemetall) y se agita la suspensión de color beige a 50 °C durante 17 h. Se transfiere la suspensión parduzca a un embudo de separación, que se ha llenado previamente con TBME (500 ml) y se lava con agua (500 ml) y con salmuera al 10% (500 ml). Se extraen las dos fases acuosas con TBME (300 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan ( $Na_2SO_4$ ). Por filtración y evaporación (45 °C/ $\geq 10$  mbares) se obtiene el producto epigrafiado en bruto (65,5 g, 100,6%) en forma de aceite marrón, que se emplea sin purificación en el paso siguiente; RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,39 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 7,33 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,73 (dd,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 1,9$ , 1H), 8,60 (d,  $J = 5,4$ , 1H). ESI-EM ( $m/z$ )  $[M+H]^+$  326 (100).

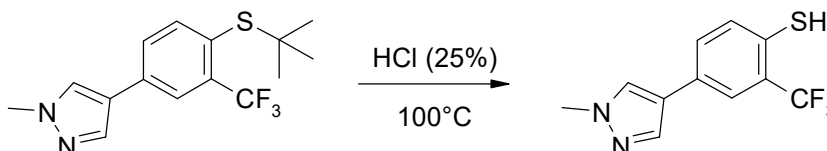
40 c) clorhidrato del 4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-benzenotiol



45 Se disuelve la 4-(4-*terc*-butilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-piridina (65,1 g, ~200 mmoles) en HCl 5 M (800 ml), se calienta la solución amarillenta y se agita a reflujo a 100 °C durante 22 h. Se enfría la suspensión beige (~1 h) y se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h, se filtra, se lava la torta del filtro con agua desionizada (400 ml) y

acetona (200 ml) y se seca (502 °C/≥10 mbares/24 h), obteniéndose 57,4 g (93,9%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo cristalino blanco mate, p.eb. >270 °C (descomposición); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 2 gotas de TFA, 400 MHz) δ 2,96 (s, 3H), 4,06 (q, J = 3,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J<sub>1</sub> = 8,3 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, J<sub>1</sub> = 6,3 Hz, J<sub>2</sub> = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 9,96 (s, 14H, TFA), 15,18 (ancha s, 1H). ESI-EM (m/z) [M-HCl]<sup>+</sup> 270 (100).

B8. Obtención del 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenotiol

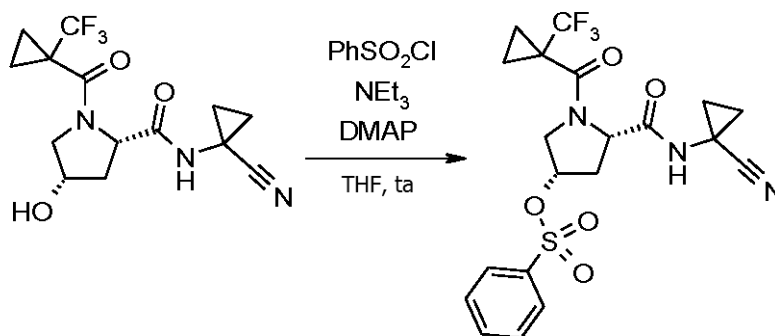


Se suspende el 4-(4-*tert*-butilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-pirazol (40,0 g, 127 mmoles) en ácido clorhídrico (al 25% en peso, 780 ml) y se agita a reflujo a 100 °C. Se destila una parte del ácido clorhídrico (aprox. 80 ml). Una vez finalizada la reacción según el análisis por HPLC, se enfría la mezcla reaccionante a 85 °C, se le añade agua (240 ml) y se sigue enfriando la mezcla a 20 °C. Se ajusta el pH a 4,0 por adición de una solución de hidróxido sódico (al 32% en peso, aprox. 480 ml) en agua (960 ml). Se extrae la fase acuosa con 2-metiltetrahydrofurano (2 x 320 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución de cloruro sódico (40,0 g) en agua (400 ml) y se concentran con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo en tetrahydrofurano (260 ml), se concentra con vacío, se disuelve de nuevo en tetrahydrofurano (110 ml) y se filtra para eliminar las sales inorgánicas. Se lava el precipitado con tetrahydrofurano (30 ml), se reúne el líquido filtrado y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (32,4 g, 98,6%), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

### C. Formación del producto

C1. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

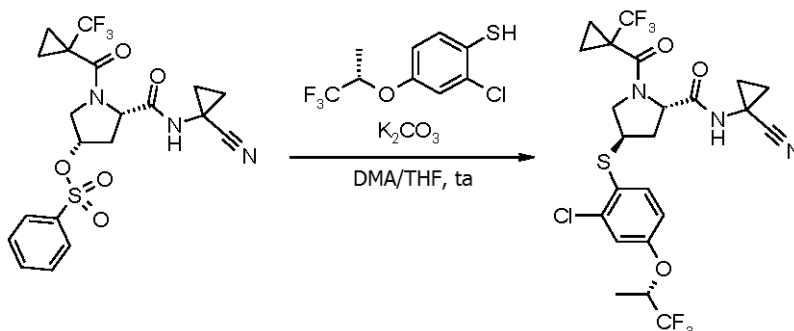
a) bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidin-3-ilo



Se disuelve la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (100,0 g, 301,8 mmoles) en tetrahydrofurano (500 ml). Se enfría la mezcla a 2 °C (baño de hielo), después se le añaden el cloruro de bencenosulfonilo (99%, 48 ml, 370,5 mmoles), la 4-(dimetilamino)piridina (98%, 2,0 g, 16,0 mmoles) y la trietilamina (75,0 ml, 539 mmoles) y se agita la mezcla durante 15 min. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 20 h. Se enfría a 2 °C (baño de hielo), se le añaden agua (150 ml) y metanol (350 ml). Se destila el tetrahydrofurano con cuidado y con vacío (aprox. 500 ml) y se le añade agua (500 ml) lentamente. Después de la adición de 300 ml de agua se induce la cristalización por adición de cristales de siembra. Se agita la suspensión resultante a 2 °C (baño de hielo) durante 30 min y se filtra. Se lava el sólido con una mezcla 1:2 de metanol / agua (v/v, 300 ml) y con heptano (300 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales blanco mate (140,8 g, 99%); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,06-1,27 (m, 4H), 1,28-1,41 (m, 2H), 1,44-1,54 (m, 2H), 2,26 (ddd, J = 5,9 Hz, 9,4 Hz, 14,2 Hz, 1H), 2,59 (ddd, J = 3,8 Hz, 3,8 Hz, 14,2 Hz, 1H), 3,90 y 4,03 (ABX, J<sub>AB</sub> = 12,5 Hz, J<sub>AX</sub> = 4,0 Hz, J<sub>BX</sub> = 5,2 Hz, cada 1H), 4,57 (br d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,02-5,09 (m, 1H), 7,08 (ancha s, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

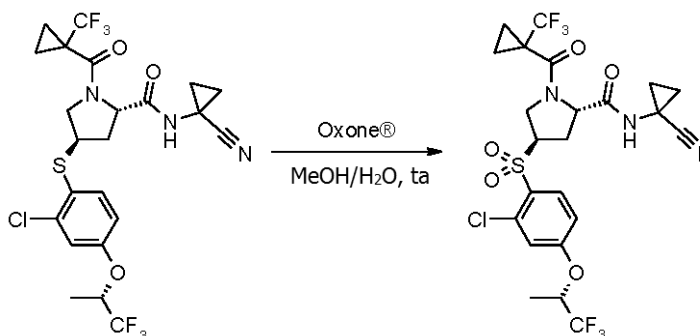
b) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

5 Paso 1: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil-sulfanil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



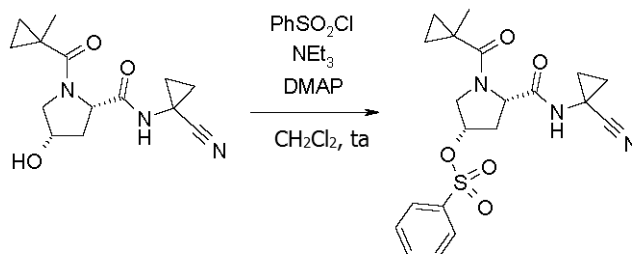
10 Se disuelve el bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidin-3-ilo (225 g, 477 mmoles) en dimetilacetamida (1,125 l) y se le añade el carbonato potásico (166,5 g, 1,193 moles). Se añade lentamente a temperatura ambiente una solución del 2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenotiol (142 g, 553,2 mmoles) en tetrahidrofurano (135 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 29 °C (es necesario enfriar con un baño de hielo). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5,5 h. Después de la adición de hielo (700 g) y agua (2 l), se extrae la mezcla con éter de metilo y *tert*-butilo (1 x 1,5 l, 3 x 750 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (450 ml) y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso marrón (300,4 g). Se emplea el producto en bruto (que contiene dimetilacetamida) en el paso siguiente sin más purificación.

20 Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benceno-sulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



25 Se suspende el Oxone® (1,5 kg, 2,44 moles) en metanol (1,225 l) y agua (385 ml) y se añade a una temperatura a la mezcla reaccionante a 10–18 °C (es necesario enfriar con un baño de hielo) una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenilsulfanil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (producto en bruto, que contiene dimetilacetamida, pureza del 90,5% p/p, 300,4 g, 477,2 mmoles) en metanol (800 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se filtra la suspensión y se lava el sólido restante con metanol (900 ml). Se añade agua (900 ml) al líquido filtrado y se destila el metanol con vacío. Se extrae la solución resultante con éter de metilo y *tert*-butilo (2 x 900 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se lavan con una solución de metabisulfito sódico (40,0 g, 206 mmoles) en agua (450 ml), una solución de hidrogenocarbonato potásico (1 M en agua, 450 ml) y salmuera (450 ml). Se seca con sulfato sódico y se añade gel de sílice (300 g). Se filtra la suspensión resultante y se lava el gel de sílice restante con éter de metilo y *tert*-butilo (900 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran con vacío y se someten a destilación azeotrópica con metanol (2 x 500 ml). Se disuelve el producto en bruto (espuma blanca, 270 g) en metanol (450 ml) y se vierte sobre agua (4 l) con agitación vigorosa. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 18 h, se filtra y se lava el sólido con agua (900 ml) y heptano (900 ml). Después de secar con vacío, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo blanco (259 g, pureza del 97,6% por HPLC, 88% en 2 pasos); EM (ESI y APCI): m/z = 602,1 [M + H]<sup>+</sup>, 619,1 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,11-1,21 (m, 2H), 1,30-1,43 (m, 1H), 1,35-1,40 (m, 1H), 1,42-1,47 (m, 1H), 1,49-1,56 (m, 3H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,86 (ddd, J = 5,6 Hz, 8,3 Hz, 14,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 7,5 Hz, 13,6 Hz, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 4,72 (br d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,76-4,84 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 2,5 Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

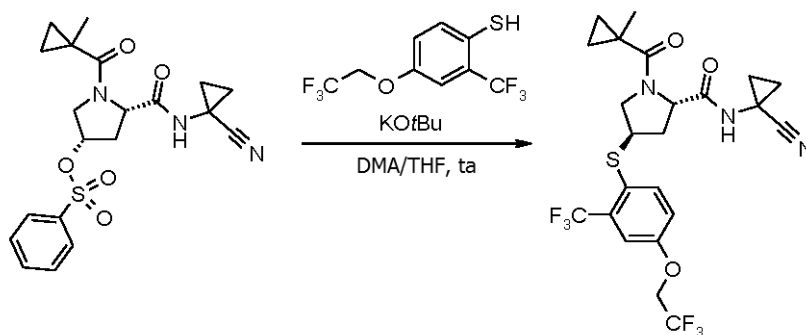
C2. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico  
a1) bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidin-3-ilo



5

Se disuelven la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (62,0 g, 224 mmoles) y la 4-(dimetilamino)piridina (98%, 1,5 g, 12,0 mmoles) en diclorometano (370 ml), se les añaden a temperatura ambiente el cloruro de bencenosulfonilo (31,1 ml, 242 mmoles) y después la trietilamina (49,8 ml, 358 mmoles) y se agita la mezcla durante 16 h. Se diluyen con agua (140 ml) y se acidifican por adición de ácido clorhídrico (al 25% p/p, 21,4 ml). Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (160 ml). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con diclorometano (160 ml), se reúnen los extractos orgánicos y se concentran con vacío hasta un volumen de 430 ml. Se sustituye el disolvente mediante destilación continua con vacío (temperatura interna 40 °C, 670–170 mbares) por etanol (se añaden 670 ml), manteniendo constante el volumen total (430 ml). Se deja enfriar la solución resultante a temperatura ambiente y se añaden cristales de siembra (aprox. 10 mg) a la cristalización inicial. Una vez empezada la cristalización se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 30 min, se le añade heptano (430 ml) durante 50 min y se agita durante 12 h. Se filtra la suspensión, se lava el precipitado con una mezcla 2:1 de heptano / etanol (v/v, 321 ml) y con heptano (107 ml) y se seca con vacío a 40 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco (80,0 g, 85%). EM (ESI y APCI): m/z = 418,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 0,59-0,64 (m, 1H), 0,65-0,69 (m, 1H), 0,80-0,90 (m, 1H), 0,99-1,05 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,47-1,53 (m, 2H), 2,15 (ddd, J = 5,8 Hz, 9,2 Hz, 14,6 Hz, 1H), 2,70 (br d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 3,8 Hz, 12,3 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 5,3 Hz, 12,4 Hz, 1H), 4,55 (ancha s, 1H), 5,04-5,08 (m, 1H), 7,49 (ancha s, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H).

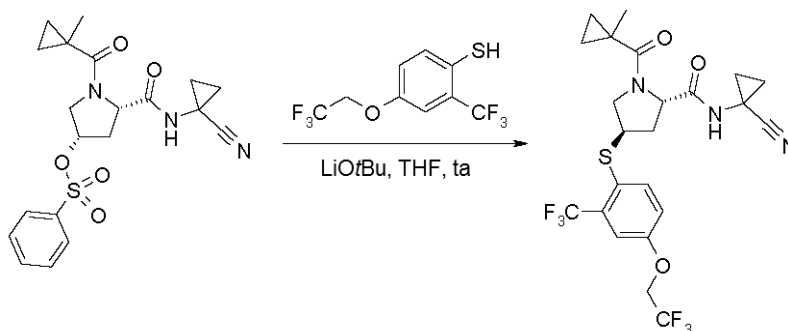
25 b1) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-pirrolidina-2-carboxílico



30 Se añade a temperatura ambiente una solución del 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-trifluorometil-bencenotiol (56,1 g, 196 mmoles) en tetrahidrofurano (93 ml) a una suspensión de *tert*-butóxido potásico (22,8 g, 203 mmoles) en tetrahidrofurano (370 ml). Se agita la solución transparente de color marrón anaranjado durante 20 min y se le añade una solución del bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidin-3-ilo (74,4 g, 178 mmoles) en dimetilacetamida (240 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se añaden agua (550 ml) y acetato de etilo (500 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (500 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución de cloruro sódico (124 g) en agua (1,1 l) (2 x 600 ml) y se concentran con vacío hasta un volumen de aprox. 260 ml. Se añade tolueno (600 ml), se concentra la mezcla de nuevo con vacío hasta un volumen de aprox. 260 ml y se le añade más cantidad de tolueno (240 ml). Se filtra la mezcla caliente (temperatura interna 45 °C), se lava el precipitado con tolueno (120 ml), se reúnen los líquidos filtrados y se dejan enfriar lentamente a temperatura ambiente (durante 60 min). La cristalización empieza a una temperatura interna de 26 °C. Se agita la suspensión a 22 °C durante 1 h, se le añade heptano (620 ml) durante 45 min, se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 17 h y después se filtra. Se lava el precipitado con una mezcla 1:1 de tolueno/heptano (v/v, 240 ml) y con heptano (120 ml) y se seca con vacío a 40 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales blanco mate (87,7 g, pureza del 96,1%, 88%);

EM (ESI y APCI):  $m/z = 536,1 [M + H]^+$ ; RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz):  $\delta$  0,58-0,62 (m, 1H), 0,64-0,68 (m, 1H), 0,89-0,93 (m, 1H), 1,04-1,09 (m, 1H), 1,16-1,22 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,41 (q,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 4,61 (dd,  $J = 4,7$  Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 2,9$  Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,04 (ancha s, 1H).

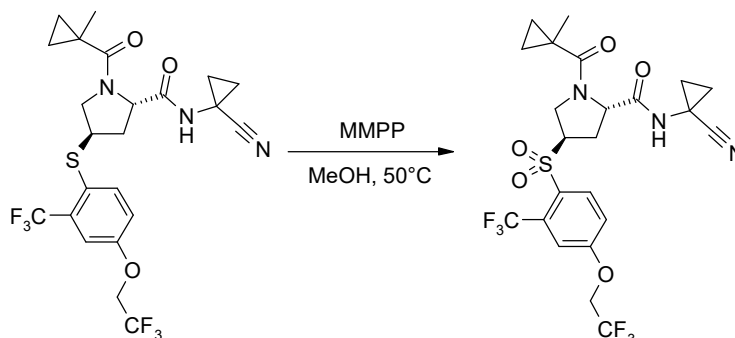
5 b2) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-pirrolidina-2-carboxílico



10 A una suspensión agitada del 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benzenotiol (30,4 g, 110 mmoles) y el bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidin-3-ilo (41,7 g, 100 mmoles) en THF (50 ml) se le añade a temperatura ambiente durante 40 min una solución de *tert*-butóxido de litio al 20% en THF (44,0 g  $\cong$  49,5 ml, 110 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h, se hidroliza con agua desionizada (400 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (400 ml y 200 ml). Se lavan las dos fases orgánicas con salmuera al 10% (200 ml), se reúnen, se secan con  $Na_2SO_4$  y se filtran. Por la evaporación del disolvente y secando con cuidado (45  $^{\circ}C \geq 10$  mbares) se obtienen 56,3 g del producto en bruto en forma de espuma voluminosa de color blanco mate, que se disuelve a 50  $^{\circ}C$  en 250 ml de tolueno. Finaliza la cristalización, que empieza durante el enfriamiento, después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h con la adición por goteo de 200 ml de heptano (nota 11) y después se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Por filtración y secado (50  $^{\circ}C/10$  mbares/3 días para eliminar el tolueno al  $\sim 1\%$ ) se obtienen 51,2 g (95,7%) del producto epigrafiado en forma de polvo cristalino blanco mate, de p.eb. = 66-76  $^{\circ}C$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -67,5$  (c 1,0;  $CHCl_3$ ); RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,55-0,70 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 1H), 1,02-1,10 (m, 1H), 1,13-1,23 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 1H), 3,80-4,00 (m, 3H), 4,40 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 4,60 (dd,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 4,6$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J_1 = 8,6$  Hz,  $J_2 = 2,7$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H).

25 c1) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

30

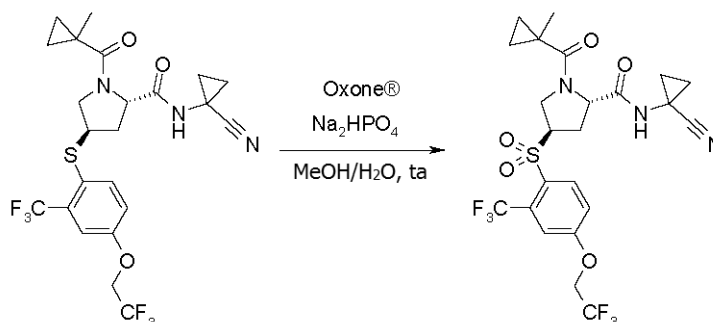


35 A una solución de monoperoxifalato magnésico hexahidratado (11,8 g, 20 mmoles, pureza = 84%) en metanol (100 ml) se le añade con agitación durante 15 min una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilsulfanil]-1-(1-metil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (10,7 g, 20 mmoles) en metanol (30 ml). Se agita a 50  $^{\circ}C$  durante 8 h, se añade más cantidad de monoperoxifalato magnésico hexahidratado (13,0 g, 22 mmoles), todo de una vez y se agita la suspensión blanca durante 16 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se elimina el exceso de monoperoxifalato magnésico por adición de goteo de bisulfito sódico acuoso al 39% ( $\sim 9$  ml). Se elimina la mayor parte del metanol en el rotavapor (45  $^{\circ}C / \geq 80$  mbares), se añade diclorometano (100 ml) a la suspensión blanca y se neutraliza la mezcla con cuidado por agitación a un pH de 7 y adición de NaOH 1 M ( $\sim 95$  ml). Se lava la fase orgánica con  $NaHCO_3$  al 5% (50 ml) y se extraen las dos fases acuosas con diclorometano (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan ( $Na_2SO_4$ ), se

40

5 filtran y se concentran (40 °C/≥10 mbares), formándose una espuma voluminosa blanca (11,51 g), que se disuelve a ~60 °C en isopropanol (50 ml). Se añade agua desionizada (100 ml) con agitación durante 30 min, se agita la suspensión blanca resultante a temperatura ambiente durante 3 h, se filtra, se lava con una mezcla 1:2 de isopropanol-agua (~20 ml) y se seca (50 °C / 10 mbares / 4 h), obteniéndose el producto epigrafiado (10,6 g, 93,3%) en forma de polvo cristalino blanco, p.eb. = 125,5-129,5 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -75,1$  (c 1,0; CHCl<sub>3</sub>); RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,59-0,80 (m, 2H), 1,04-1,24 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,44-1,56 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,88 (dd, J<sub>1</sub> = 12,5 Hz, J<sub>2</sub> = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 4,69 (dd, J<sub>1</sub> = 12,5 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 1H), 4,75 (dd, J<sub>1</sub> = 8,3 Hz, J<sub>2</sub> = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H). ESI-EM (m/z) [M+H]<sup>+</sup> (100).

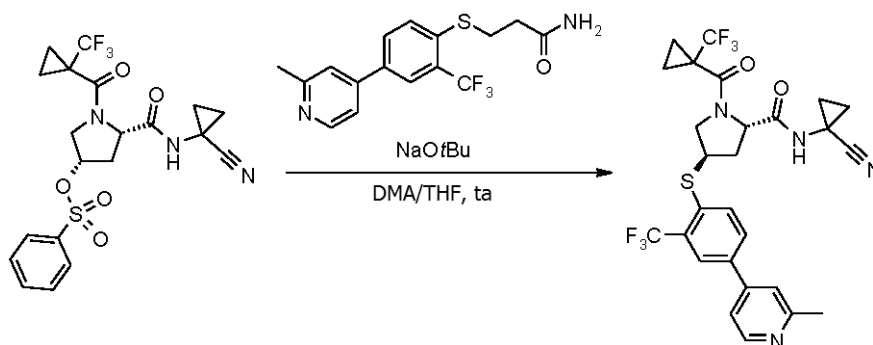
10 c2) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



15 Se suspenden el Oxone<sup>®</sup> (264,6 g, 430 mmoles) y el hidrogenofosfato disódico (457,2 g, 2,72 moles) en metanol (570 ml) y agua (810 ml) y se les añade a temperatura ambiente durante 30 min una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-pirrolidina-2-carboxílico (90,0 g, 168 mmoles) en metanol (600 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 90 h. Se calienta la suspensión a 40 °C, se filtra y se lava el sólido filtrado con metanol (1000 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran con vacío hasta un volumen de 1,1 l y se les añade el diclorometano (900 ml). Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano (450 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución de tiosulfato sódico (26,6 g, 168 mmoles) en agua (900 ml) y agua (900 ml), se filtran y se concentran con vacío hasta un volumen de aprox. 220 ml. Se añade isopropanol (900 ml) y se concentra la solución con vacío hasta un volumen de aprox. 500 ml. Se añade agua (500 ml) a 50 °C y se deja enfriar la solución a temperatura ambiente (empieza la cristalización). Se añade lentamente más cantidad de agua (500 ml) y se agita la suspensión de cristales a temperatura ambiente durante 5 h. Se filtra la suspensión, se lava el precipitado con una mezcla 2:1 de agua/isopropanol (v/v, 270 ml) y con agua (270 ml) y se seca con vacío a 50 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (87,0 g, 91%); p.eb. = 126,0-127,0 °C; EM (ESI y APCI): m/z = 568,1 [M + H]<sup>+</sup>. RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 0,62-0,66 (m, 1H), 0,73-0,78 (m, 1H), 1,07-1,14 (m, 2H), 1,15-1,21 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,46-1,54 (m, 2H), 2,21 (ddd, J = 5,4 Hz, 8,4 Hz, 13,8 Hz, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 7,5 Hz, 12,4 Hz, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 4,69 (dd, J = 3,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 5,1 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,7 Hz, 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,97 (ancha s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H); análisis elemental calculado para el C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 48,68; H, 4,08; N, 7,40; S, 5,65; F, 20,09; hallado: C, 48,59; H, 4,05; N, 7,53; S, 5,76; F, 20,08.

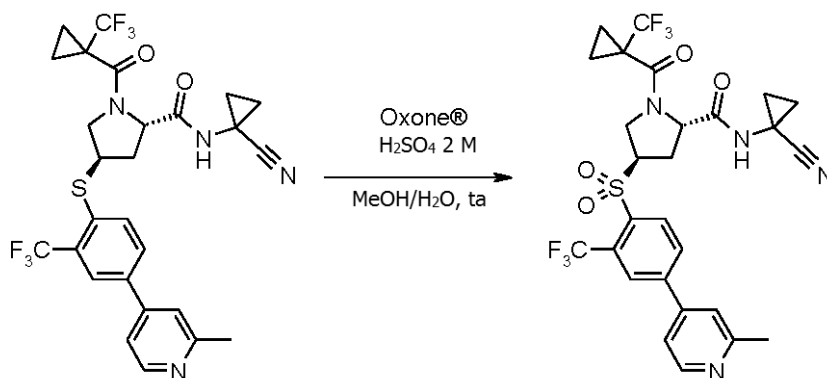
C3. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarboxil)-pirrolidina-2-carboxílico

40 Paso 1: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarboxil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelve la 3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluor-metil-fenilsulfanil]-propionamida (200 g, 588 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 l), después se le añade el *terc*-butóxido sódico (55,5 g, 578 mmoles) y se agita la suspensión fina a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade la N,N-dimetil-acetamida (500 ml) y se agita la solución durante 1,5 h más. Se añade una solución de bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)pirrolidin-3-ilo (237,5 g, 504 mmoles) en N,N-di-metilacetamida (500 ml) y se agita la solución transparente, de color marrón durante 40 h. Se diluye la mezcla con agua (3 l) y se extrae con éter de metilo y *terc*-butilo (1 x 2 l, 3 x 1 l). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 1,0 l) y salmuera (1,0 l), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, formándose el compuesto epigrafiado en forma de goma marrón (327,8 g). Se emplea el producto en bruto (que contiene dimetilacetamida) para el paso siguiente sin más purificación. Para fines de caracterización se purifica una muestra de 4 g de material en bruto por filtración a través de gel de sílice (20 g, eluyente: acetato de etilo (200 ml)). Se obtienen 3,3 g de material purificado en forma de sólido blanco mate; EM (EI): m/z = 583,1 [M + H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,10-1,36 (m, 6H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,90-3,02 (m, 1H), 3,92 y 4,02 (ABX, J<sub>AB</sub> = 11,9 Hz, J<sub>AX</sub> = 4,8 Hz, J<sub>BX</sub> = 5,8 Hz, cada 1H), 4,12-4,22 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 4,7 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,37 (ancha s, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelve a 0 – 5 °C (baño de hielo) la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-fenilsulfanil]-1-(1-trifluormetil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (producto en bruto, que contiene dimetilacetamida, pureza del 89,4% p/p, 327,8 g, 503 mmoles) en metanol (930 ml) y ácido sulfúrico (1 M en agua, 3,7 l). Se añade el Oxone<sup>®</sup> en una porción (980 g, 1590 mmoles) (reacción ligeramente exotérmica) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se añade Celite (100 g), se filtra la mezcla y se lava el precipitado con agua/metanol (mezcla 4:1 en v/v, 500 ml). Se añade el metabisulfito sódico (183 g, 965 mmoles) en pequeñas porciones a los líquidos filtrados reunidos (reacción exotérmica). Se añade acetato de etilo (1,5 l) y se basifica la mezcla bifásica a un pH > 8 por adición de una solución acuosa de amoníaco (al 25% p/p, 1,2 l). Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 1,2 l), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua/salmuera (mezcla 1:1 en v/v, 750 ml) y salmuera (750 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío a 55 °C. Se disuelve el producto en bruto en diclorometano/metanol (mezcla 100:3 en v/v, 1,45 l) y se le añade gel de sílice (500 g). Se filtra la suspensión y se lava con diclorometano/metanol (mezcla 100:3 en v/v, 2,9 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a 55 °C. Se disuelve el residuo, una espuma blanca (279,2 g), en etanol (1600 ml) a 70 °C, después se añade rápidamente agua calentada previamente (60 – 65 °C, 800 ml) y se enfría lentamente la mezcla resultante. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 20 h y después se filtra. Se lava el precipitado con etanol/agua (mezcla 1:1 en v/v, 800 ml) y con n-heptano (800 ml)

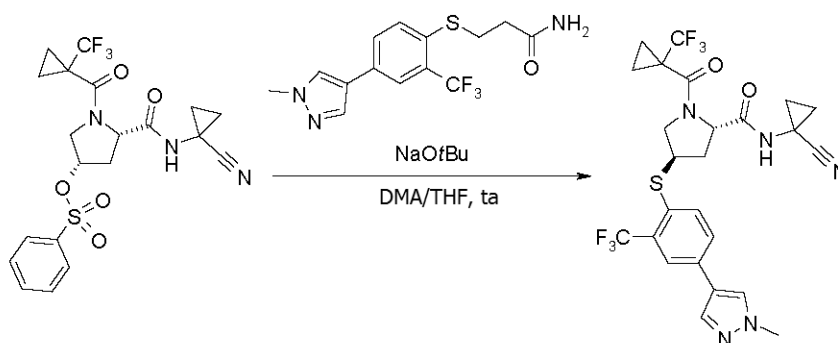


y se seca con vacío a 55 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (228,1 g, 74% en 2 pasos); EM (ESI y APCI):  $m/z = 615,1 [M + H]^+$ ; RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1,11-1,22 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 4H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,86 (ddd,  $J = 5,7$  Hz, 8,0 Hz, 14,1 Hz, 1H), 3,88 (dd,  $J = 7,1$  Hz, 13,3 Hz, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,83 (dd,  $J = 1,7$  Hz, 13,3 Hz, 1H), 4,88 (dd,  $J = 5,6$  Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 1,4$  Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,63 (bs, 1H), 8,01 (dd,  $J = 1,8$  Hz, 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H).

C4. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

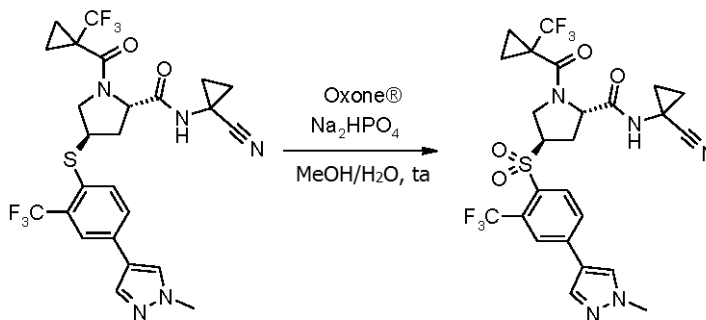
#### Variante 1 del proceso

Paso 1: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-fenil-sulfanil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelve la 3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-fenilsulfanil]-propionamida (16,3 g, 49,6 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml), después se le añade el *tert*-butóxido sódico (4,7 g, 48,9 mmoles) y se agita la suspensión fina a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade la *N,N*-dimetilacetamida (40 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h más. Se añade una solución de bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-1-(1-trifluormetilciclopropanocarbonil)-pirrolidin-3-ilo (20 g, 42,4 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (40 ml) y se agita la suspensión fina de color amarillo a temperatura ambiente durante 42 h. Se diluye la mezcla con agua (240 ml) y se extrae con éter de metilo y *tert*-butilo (1 x 160 ml, 3 x 80 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 80 ml) y salmuera (80 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón (27,1 g). Se emplea el producto en bruto (que contiene dimetilacetamida) en el paso siguiente sin más purificación. Para fines de caracterización se purifica una muestra de 2 g de material en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: gradiente una mezcla 4:1 de acetato de etilo / heptano (v/v) en acetato de etilo). De igual manera se obtienen 1,7 g de material purificado; EM (ESI y APCI):  $m/z = 572,1 [M + H]^+$ , 589,2  $[M + NH_4]^+$ . RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1,12-1,22 (m, 3H), 1,28-1,34 (m, 3H), 1,49-1,54 (m, 2H), 2,02 (ddd,  $J = 5,6$  Hz, 8,2 Hz, 13,6 Hz, 1H), 2,88 (ddd,  $J = 5,7$  Hz, 5,7 Hz, 13,7 Hz, 1H), 3,89-3,99 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,04-4,09 (m, 1H), 4,69 (dd,  $J = 5,2$  Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,62 (dd,  $J = 1,8$  Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H).

Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

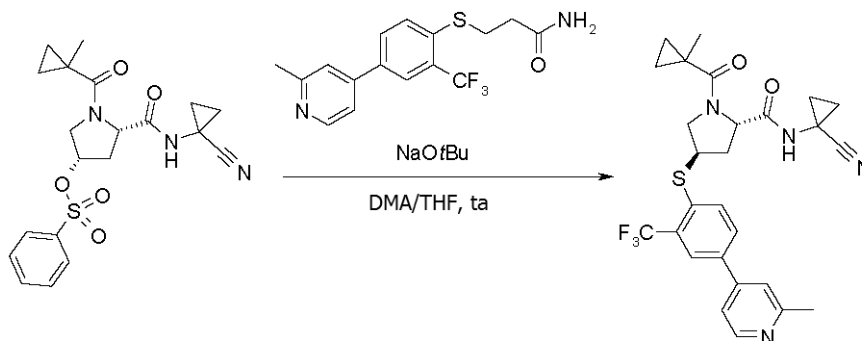


Se suspenden el Oxone® (53,0 g, 86,2 mmoles) y el hidrogenofosfato disódico (13,0 g, 91,4 mmoles) en metanol (45

ml) y agua (16 ml) y se les añade a una temperatura interna de 5-15 °C durante 15 min una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (producto en bruto, que contiene dimetilacetamida, pureza del 89,3% p/p, 11,2 g, 17,5 mmoles) en metanol (30 ml). Se agita la suspensión de color amarillo brillante a temperatura ambiente durante 20 h. Se filtra y se lava el sólido restante con metanol (50 ml). Se añade agua (30 ml) a los líquidos filtrados reunidos y después se destila el metanol con vacío. Se extrae el residuo acuoso con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución de metabisulfito sódico (1,9 g, 10,0 mmoles) en agua (30 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y salmuera (30 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano / metanol (mezcla 100:3 (vol/vol), 50 ml) y se filtra a través de un cartucho de gel de sílice (20 g). Se lava el cartucho con diclorometano/metanol (mezcla 100:3 en vol/vol, 100 ml), se reúne el líquido filtrado y se concentra con vacío. Se disuelve el producto en bruto, una espuma amarilla (9,4 g), en acetato de etilo (25 ml) y tolueno (94 ml), se concentra con vacío hasta un volumen de aprox. 80 ml y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se filtra la suspensión, se lava el sólido restante con tolueno (20 ml) y n-heptano (20 ml) y se seca con vacío. Se disuelve de nuevo el material cristalino blanco resultante (7,15 g) en acetona (35 ml) y agua (70 ml). Se siembra la emulsión resultante y se agita la suspensión vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona/agua (mezcla 1:4 (v/v), 20 ml) y con n-heptano (20 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (6,03 g, 57% en 2 pasos);:EM (ESI y APCI): m/z = 604,1 [M + H]<sup>+</sup>, 621,1 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 1,10-1,22 (m, 2H), 1,30-1,35 (m, 1H), 1,35-1,41 (m, 1H), 1,45-1,59 (m, 4H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,84 (ddd, J = 5,9 Hz, 8,0 Hz, 14,3 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 7,1 Hz, 13,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,81 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 5,8 Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

#### Variante 2 de proceso

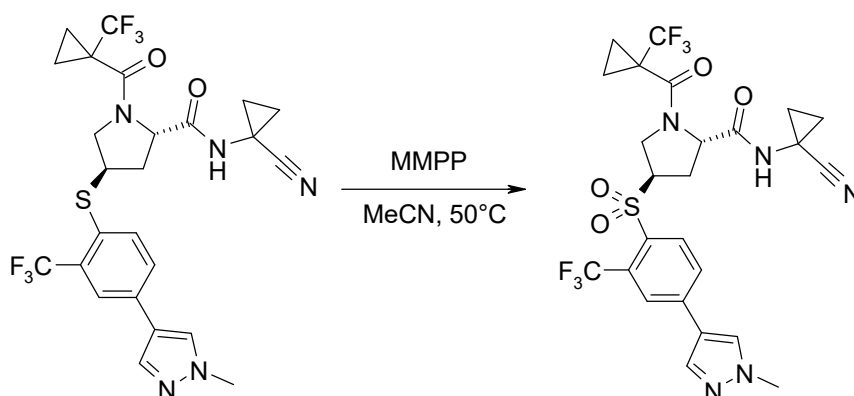
Paso 1: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-fenil-sulfanil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelven el bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidin-3-ilo (52,4 g, 111 mmoles) y el 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenotiol (32,4 g, 122 mmoles) en tetrahidrofurano (250 ml). Se les añade a una temperatura interna de 20-28 °C durante 20 min una solución de *tert*-butóxido sódico en tetrahidrofurano (al 25% en peso, 44,8 g, 49,2 ml, 116 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añaden una solución de cloruro sódico en agua (al 10% en peso, 250 ml) y 2-metil-tetrahidrofurano (250 ml). Se separan las fases, se lava la fase orgánica con una solución de cloruro sódico en agua (al 10% en peso, 250 ml) y se concentra con vacío. Se disuelve el producto en bruto en acetonitrilo (250 ml), se concentra con vacío, se disuelve de nuevo en acetonitrilo (250 ml) y se filtra a través de carbón para eliminar las sales inorgánicas. Se lava el material filtrado con acetonitrilo (100 ml), se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto en forma de espuma, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (64,0 g, pureza del 97,6% por HPLC, 98,3%).

Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-benceno-sulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

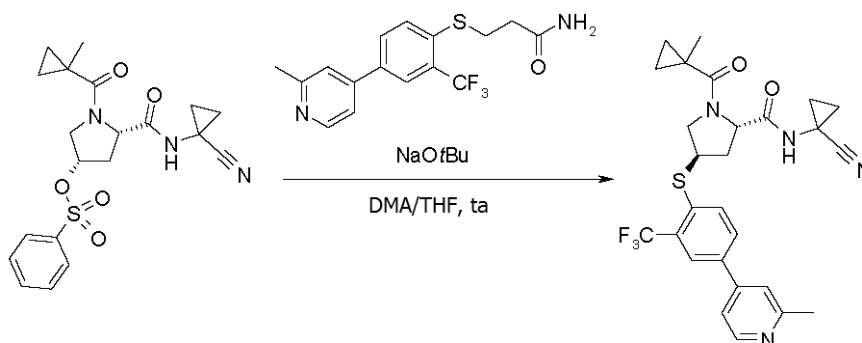
45



Se disuelve la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-fenil-sulfanil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (el producto en bruto, pureza del 97,6%, 64,0 g, 109 mmoles) en acetonitrilo (480 ml) y se le añade el monoperoxifalato magnésico hexahidratado (76,0 g, 154 mmoles). Se agita la suspensión blanca resultante a 50 °C durante 5 h. Después se añade una suspensión de monoperoxi-ftalato magnésico hexahidratado (76,0 g, 154 mmoles) en acetonitrilo (150 ml) y se agita la mezcla a 50 °C durante 16 h más. Se enfría a 20 °C, se le añaden agua (480 ml) y una solución de metabisulfito sódico en agua (al 40% en peso, 56,8 ml, 109 mmoles). Se basicifica la mezcla a un pH de 8 por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (3 M, aprox. 290 ml), se extrae con diclorometano (1 l), se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1 l) y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (300 ml) y se filtra para eliminar las impurezas sólidas. Se sustituye el disolvente del líquido filtrado por etanol mediante destilación continua manteniendo un volumen constante (se emplean aprox. 750 ml de etanol). Empieza a cristalizar el producto deseado. Se agita la suspensión resultante a 0 °C durante 12 h, se filtra, se lava el precipitado con etanol frío (50 ml) y se seca con vacío a 45 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos (50,0 g, 74,9%); EM (ESI y APCI):  $m/z = 604,1 [M + H]^+$ ,  $621,1 [M + NH_4]^+$ ; RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz):  $\delta$  1,10-1,22 (m, 2H), 1,30-1,35 (m, 1H), 1,35-1,41 (m, 1H), 1,45-1,59 (m, 4H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,84 (ddd,  $J = 5,9$  Hz, 8,0 Hz, 14,3 Hz, 1H), 3,84 (dd,  $J = 7,1$  Hz, 13,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,81 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 4,86 (dd,  $J = 5,8$  Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

C5. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

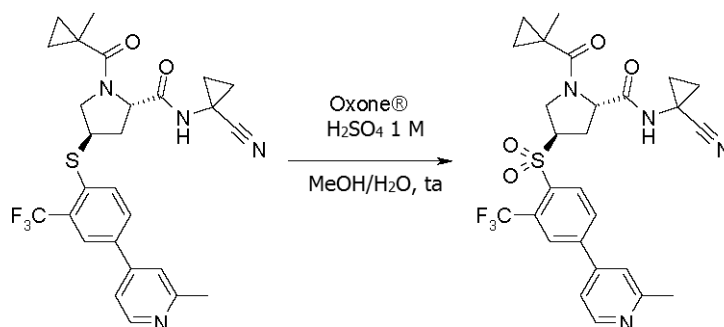
Paso 1: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelve la 3-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-propionamida (15,0 g, 44,1 mmoles) en tetrahidrofurano (75 ml), se le añade el *tert*-butóxido sódico (4,15 g, 43,2 mmoles) y se agita la suspensión fina a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade la *N,N*-dimetil-acetamida (37 ml) y se agita la solución durante 2 h más. Se añade una solución de bencenosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-3-ilo (15,7 g, 37,7 mmoles) en la *N,N*-dimetil-acetamida (37 ml) y se agita la solución transparente de color marrón a temperatura ambiente durante 65 h. Después se diluye la mezcla con agua fría (240 ml) y se extrae con éter de metilo y *tert*-butilo (1 x 180 ml, 5 x 90 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 90 ml) y salmuera (90 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma marrón (22,05 g). Se emplea el producto en bruto (que contiene dimetilacetamida) en el paso siguiente sin más purificación; EM (EI):  $m/z = 529,1 [M$

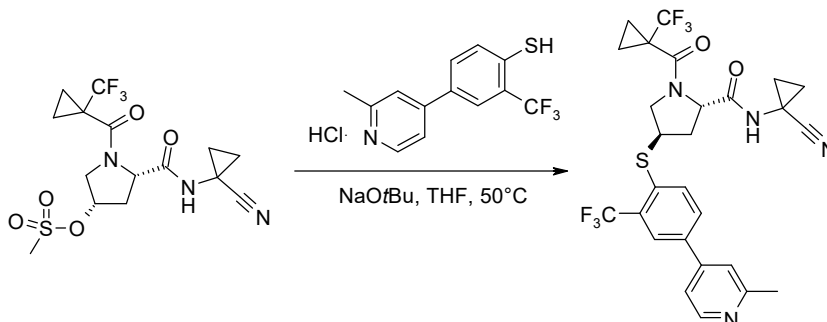
+ H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,56-0,66 (m, 2H), 0,87-0,93 (m, 1H), 1,04-1,09 (m, 1H), 1,18-1,22 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,45-1,57 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,95-3,01 (m, 1H), 3,91 y 4,02 (ABX, J<sub>AB</sub> = 11,3 Hz, J<sub>AX</sub> = 5,6 Hz, J<sub>BX</sub> = 6,5 Hz, cada 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 4,3 Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,5 Hz, 5,3 Hz, 1H), 7,37 (bs, 1H), 7,69 y 7,80 (ABX, J<sub>AB</sub> = 8,2 Hz, J<sub>AX</sub> = 0 Hz, J<sub>BX</sub> = 2,0 Hz, cada 1H), 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (bs, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelve a 0 – 5 °C (baño de hielo) la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-fenil-sulfanil]-pirrolidina-2-carboxílico (producto en bruto, que contiene dimetilacetamida, pureza del 90,2% p/p, 22,1 g, 37,7 mmoles) en metanol (70 ml) y ácido sulfúrico (1 M en agua, 280 ml). Se añade el Oxone<sup>®</sup> en una porción (73,5 g, 120 mmoles) (reacción ligeramente exotérmica) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se añade Celite (7,5 g) y se filtra la mezcla. Se lava el precipitado con agua/metanol (mezcla 4:1 en v/v, 40 ml). Se añade metabisulfito sódico en pequeñas porciones (14,0 g, 73,6 mmoles) a los líquidos filtrados reunidos (reacción exotérmica). Se añade acetato de etilo (120 ml) y se ajusta el pH de la mezcla bifásica a > 8 por adición de una solución acuosa de amoníaco (al 25% p/p, 90 ml). Después de la separación de las fases se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 120 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua/salmuera (mezcla 1:1 en v/v, 60 ml) y con salmuera (60 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío a 55 °C. Se disuelve el producto en diclorometano/metanol (mezcla 100:3 en v/v, 120 ml). Se añade gel de sílice (40 g), se filtra la suspensión y se lava con diclorometano/metanol (mezcla 100:3 en v/v, 240 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a 55 °C. Se disuelve el residuo, una espuma blanca (18,1 g), en etanol (95 ml) a 70 °C y se le añade rápidamente agua calentada previamente (60 – 65 °C, 135 ml). Se siembra la solución clara y se enfría lentamente la mezcla resultante. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 5 h y se filtra. Se lava el precipitado con etanol/agua (mezcla 1:2 en v/v, 50 ml) y con n-heptano (50 ml) y se seca con vacío a 55 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de polvo fino blanco (14,1 g, 71% en 2 pasos); EM (ESI y APCI): m/z = 561,2 [M + H]<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ 0,62-0,67 (m, 1H), 0,74-0,80 (m, 1H), 1,08-1,15 (m, 2H), 1,15-1,21 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,46-1,54 (m, 2H), 2,27 (ddd, J = 5,6 Hz, 8,4 Hz, 13,9 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,77 (ddd, J = 5,7 Hz, 8,4 Hz, 13,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 7,6 Hz, 12,4 Hz, 1H), 4,21-4,27 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 3,9 Hz, 12,4 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 5,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,4 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,89 (bs, 1H), 8,01 (dd, J = 1,8 Hz, 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

C6. Obtención de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-fenilsulfanil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



A una suspensión agitada del metanosulfonato de (3S,5S)-5-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidin-3-ilo (20,5 g, 50 mmoles) y el clorhidrato del 4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil (17,6 g, 57,5 mmoles) en THF (75 ml) se le añade a 0 °C durante 30 min el *tert*-butóxido sódico al 25%

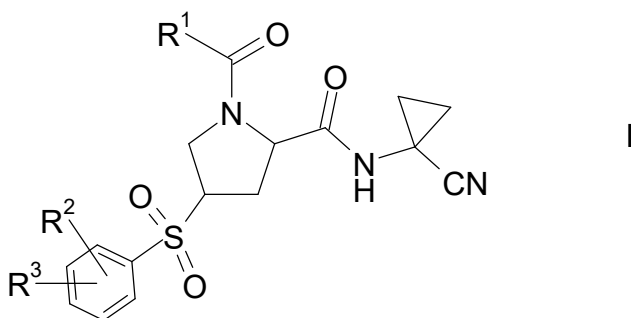
en THF (43,2 g, 112,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 4,5 h. Después de enfriar a 10 °C, se vierte la mezcla reaccionante sobre diclorometano (250 ml) y se lava dos veces con agua desionizada (2 x 250 ml). Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra en el rotavapor (45 °C/≥10 mbares), obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (30,9 g, 106%) en forma de espuma amorfa de color beige que se emplea sin más purificación en el paso siguiente; RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,10-1,35 (m, 6H), 1,47-1,58 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,92-3,01 (m, 1H), 3,92 y 4,02 (ABC, J<sub>AB</sub> = 11,8 Hz, J<sub>AC</sub> = 5,0 Hz, J<sub>BC</sub> = 6,2 Hz, cada 1H), 4,17 (quint, J ≈ 5,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J<sub>1</sub> = 8,1 Hz, J<sub>2</sub> = 4,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J<sub>1</sub> = 5,1 Hz, J<sub>2</sub> = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J<sub>1</sub> = 8,1 Hz, J<sub>2</sub> = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H). ESI-EM (m/z) [M+H]<sup>+</sup> 583 (40).

5

10

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la obtención de derivados de prolina de la fórmula I



5

en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub> o entre

10



en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> o entre fenilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno;

15

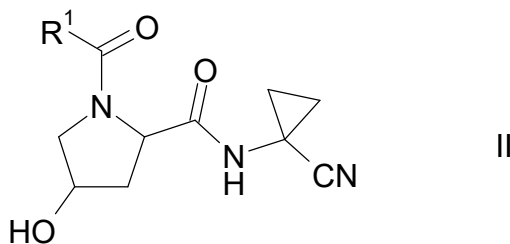
R<sup>2</sup> se selecciona entre halógeno y halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>; y

R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1-7</sub> y entre un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub> o halógeno,

20

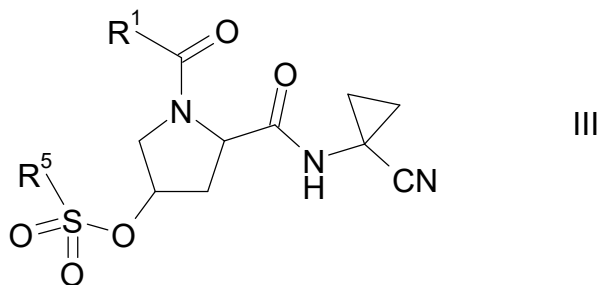
que comprende las etapas

a) transformar un alcohol de la fórmula II



25

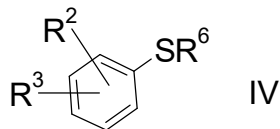
en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente, en el sulfonato de la fórmula III



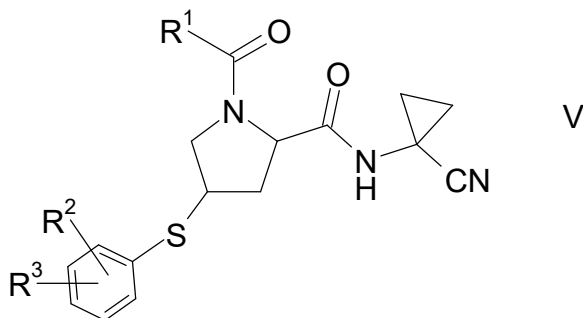
30

en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> o fenilo que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub>, nitro o bromo;

b) hacer reaccionar el sulfonato de la fórmula III con un compuesto tio de la fórmula IV



5 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y R<sup>6</sup> es hidrógeno o un grupo protector, para formar el tioéter de la fórmula V

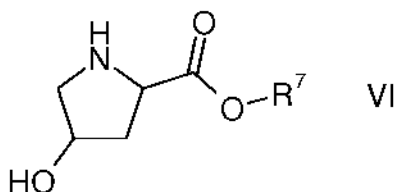


10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y

c) oxidar el tioéter de la fórmula V para formar el derivado de prolina de la fórmula I, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente

15 y en el que el proceso el proceso está caracterizado además por que el alcohol de fórmula II se prepara por

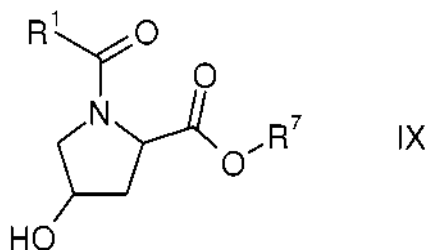
a1) hacer reaccionar un éster de hidroxiprolina de fórmula VI



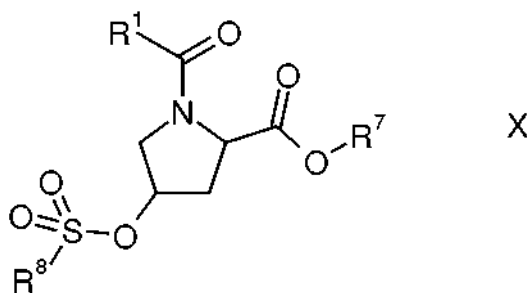
20 en la que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>  
con un compuesto carbonilo de fórmula VII



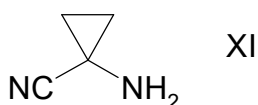
25 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente e Y es halógeno u OH para formar un éster de carbonilprolina de fórmula IX



30 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados definidos anteriormente;  
b1) posterior formación de un sulfonato de la fórmula X



5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido anteriormente y R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub>, nitro o bromo y c1) conversión del sulfonato de la fórmula X en presencia del aminociclopropanocarbonitrilo de la fórmula XI



10 en el alcohol de la fórmula II.

2. Proceso de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es un resto de la fórmula

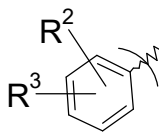


15 en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> y fenilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno.

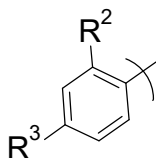
3. Proceso de la reivindicación 1, en el que:

20 R<sup>2</sup> se selecciona entre halógeno y halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>; y R<sup>3</sup> se selecciona entre halogenoalcoxi C<sub>1-7</sub> y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub> o halógeno.

25 4. Proceso de la reivindicación 1, en el que el resto de la fórmula



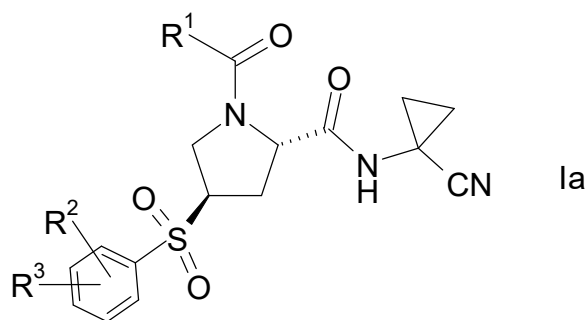
significa



30 en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

35 5. Proceso de la reivindicación 1, en el que los derivados de prolina de la fórmula I son isómeros quirales de la fórmula





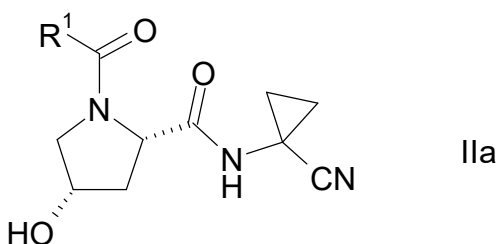
6. Proceso de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que la transformación del paso a) se realiza con un agente sulfonante, en presencia de un disolvente orgánico, a una temperatura de -10 °C a 40 °C.

7. Proceso de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que la reacción del paso b) se realiza en presencia de una base, en un disolvente orgánico, a una temperatura entre 10 °C y 90 °C.

8. Proceso de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que la oxidación del paso c) se realiza con un agente oxidante, en presencia de un disolvente orgánico, a una temperatura entre 0 °C y 60 °C.

9. Proceso de la reivindicación 8, en el que el agente oxidante es el peroximonosulfato potásico o el monoperoxifitalato magnésico hexahidratado.

10. Proceso de la reivindicación 1, en el que el alcohol de la fórmula II es un isómero quiral de la fórmula



en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido en la reivindicación 1.

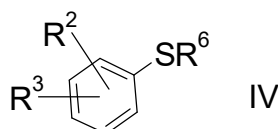
11. Proceso de la reivindicación 1, en el que la reacción del paso a1) se lleva a cabo en un disolvente orgánico a una temperatura entre -10 °C y 25 °C.

12. Proceso de la reivindicación 1, en el que la reacción del paso b1) se lleva a cabo con un agente sulfonante, en un disolvente orgánico, a una temperatura entre -10 °C y 40 °C.

13. Proceso de la reivindicación 1, en el que la reacción del paso c1) se lleva a cabo en presencia de una sal carboxilato NaR<sup>10</sup>COO, en la que R<sup>10</sup> = alquilo C<sub>1-9</sub> o arilo, en un disolvente, a una temperatura entre 40 °C y 130 °C.

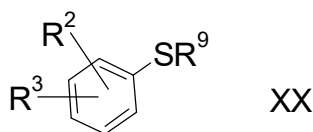
14. Proceso de la reivindicación 13, en el que se emplea el 2-etilhexanoato sódico.

15. Proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto tio de la fórmula IV

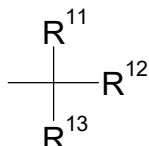


en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R<sup>6</sup> es hidrógeno, se obtiene por

a3) desprotección del compuesto de la fórmula XX

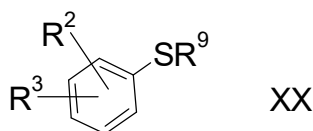


en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y R<sup>9</sup> significa un resto alquilo terciario de la fórmula



5

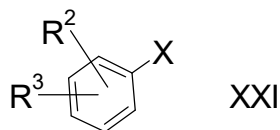
en la que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> con independencia entre sí significan alquilo C<sub>1-7</sub>, con un ácido; o por b3) desprotección del compuesto de la fórmula XX



10

en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y R<sup>9</sup> significa tritilo, con ácido trifluoroacético, en presencia de un agente reductor;  
c3) litiación del compuesto halogenado de la fórmula XXI

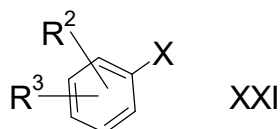
15



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y X significa un átomo de halógeno y posterior tratamiento con azufre;

20

o por  
d3) reacción del compuesto halogenado de la fórmula XXI



25 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos anteriormente y X significa un átomo de halógeno, con un reactivo de Grignard y posterior tratamiento con azufre.

30

16. Proceso de la reivindicación 15, en el que R<sup>9</sup> del compuesto de la fórmula XX empleado para la reacción del paso a3) es *terc*-butilo.

17. Proceso de la reivindicación 15, en el que el ácido empleado para la reacción del paso a3) se selecciona entre una solución acuosa de un ácido inorgánico y un ácido orgánico.

35

18. Proceso de la reivindicación 15, en el que el reactivo reductor empleado para la reacción del paso b3) es trietilsilano.

19. Proceso de la reivindicación 15, en el que la reacción del paso c3) se realiza con butil-litio como agente litiante, en un disolvente orgánico, a una temperatura entre -80 °C y -20 °C.

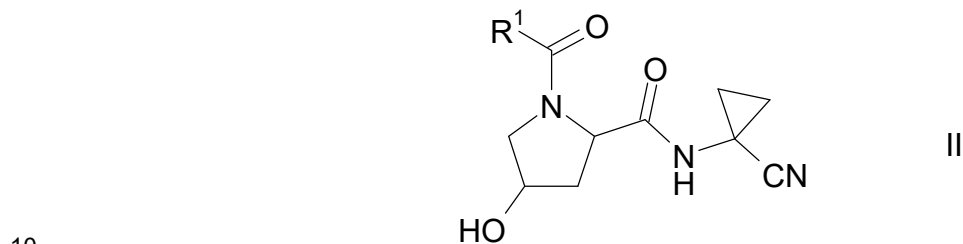
40

20. Proceso de la reivindicación 15, en el que la reacción con azufre del paso c3) se realiza en un disolvente orgánico, a una temperatura entre -80 °C y -40 °C.

21. Proceso de la reivindicación 15, en el que la reacción del paso d3) se realiza con un reactivo de Grignard elegido entre cloruro de isopropil-magnesio y cloruro de isopropil-magnesio/cloruro de litio, en un disolvente orgánico, a una temperatura entre 0 °C y 40 °C.

5 22. Proceso de la reivindicación 15, en el que la reacción con azufre del paso d3) se realiza en un disolvente orgánico, a una temperaturas entre -20 °C y 20 °C.

23. Alcohol de la fórmula II

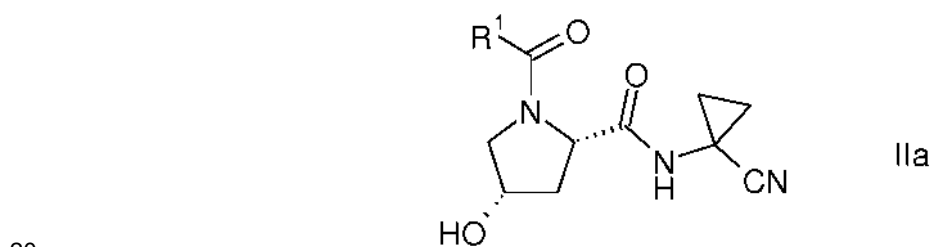


en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub> o entre



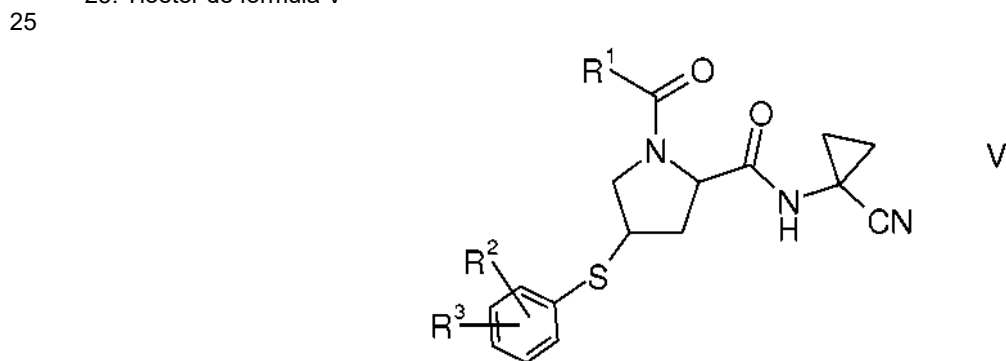
en el que R<sup>4</sup> tiene el significado de metilo o trifluorometilo.

24. Alcohol de la reivindicación 23, que tiene la estructura



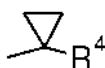
en la que R<sup>1</sup> tiene el significado definido en la reivindicación 23.

25. Tioéter de fórmula V



en la que

30 R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub> o entre



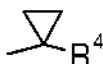
en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> o entre fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno;

R<sup>2</sup> se selecciona entre halógeno o halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>; y

- 5 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, halogenalcoxi C<sub>1-7</sub> o entre un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub> o halógeno.

26. Tioéter de la reivindicación 25, en el que,

- 10 R<sup>1</sup> tiene el significado de



15 en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-7</sub> o entre fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno;

R<sup>2</sup> tiene el significado de halógeno o halogenoalquilo C<sub>1-7</sub>; y

R<sup>3</sup> tiene el significado de halogenoalcoxi C<sub>1-7</sub> o de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-7</sub> o halógeno.

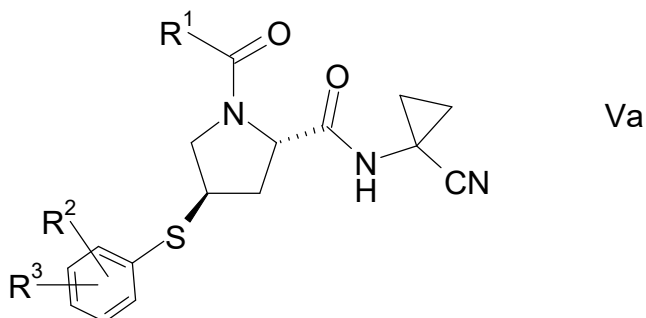
- 20 27. Tioéter de las reivindicaciones 25 y 26, en el que:

R<sup>4</sup> tiene el significado de metilo o de trifluorometilo;

R<sup>2</sup> tiene el significado de trifluorometilo o cloro; y

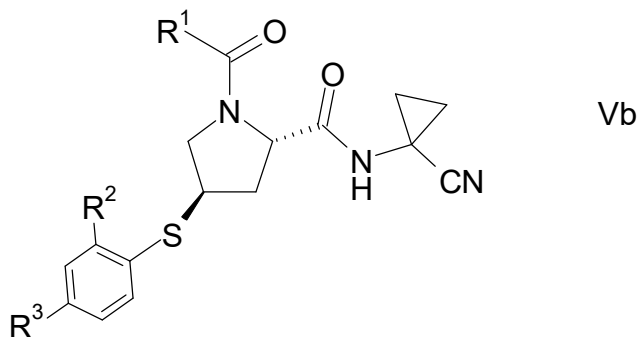
R<sup>3</sup> tiene el significado de 2,2,2-trifluoretoxi, 2-metilpirid-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi.

- 25 28. Tioéter de las reivindicaciones de 25 a 27, que tiene la estructura:



- 30 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos en las reivindicaciones 25 a 27.

29. Tioéter de las reivindicaciones de 25 a 28, que tiene la estructura



- 35 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos en las reivindicaciones 25 a 28.