



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 603 028**

⑮ Int. Cl.:
C07D 295/104 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2012 E 15151593 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2896617**

⑭ Título: **Procedimiento para la preparación de (Z)-alfa-fluoro-beta-amino-acrilaldehídos sustituidos**

⑯ Prioridad:

**25.11.2011 EP 11190789
07.12.2011 EP 11192301**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2017

⑯ Titular/es:

**ADVERIO PHARMA GMBH (100.0%)
Willy-Brandt-Platz 2
12529 Schönefeld, DE**

⑯ Inventor/es:

**FEY, PETER;
ALFONS GRUNENBERG, y
DONALD BIERER,**

⑯ Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

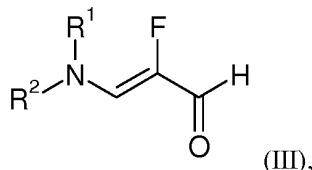
ES 2 603 028 T3

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).

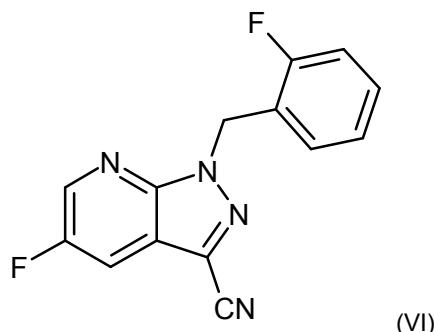
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de (Z)-alfa-fluoro-beta-amino-acrilaldehídos sustituidos

La presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III)

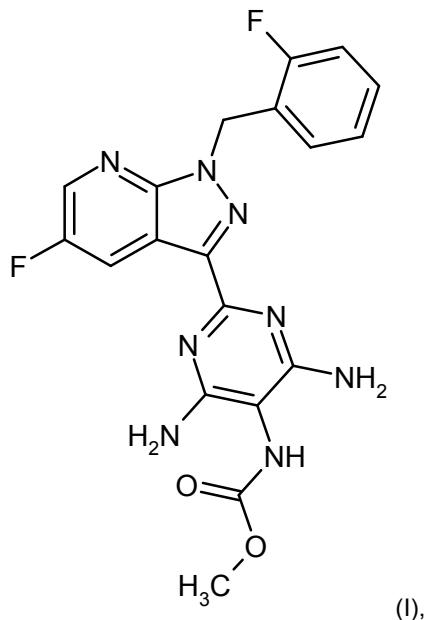


- 5 que son adecuados para un procedimiento para la preparación de nuevas 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas de fórmula (VI)



que sirven como producto intermedio para la preparación de fármacos y para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

- 10 Más particularmente, las 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de fórmula (VI) son adecuadas para la preparación del compuesto de fórmula (I)



que sirve para la preparación de fármacos y para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

- 15 El compuesto de fórmula (I) actúa como un estimulador de la guanilatociclasa soluble y puede usarse como un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tal como por ejemplo para el tratamiento de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, de arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas y de isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos circulatorios periféricos, prevención de restenosis tal como después de terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias
- 20

coronarias transluminales percutáneas (PTCA), bypass, así como para el tratamiento de arterioesclerosis, enfermedades asmáticas y enfermedades del sistema genitourinario, tal como por ejemplo hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, osteoporosis, glaucoma, hipertensión pulmonar, gastroparesia, esclerodermia e incontinencia.

5 El compuesto de fórmula (I) puede presentarse en diferentes formas cristalinas y solvatos. El compuesto de fórmula (I) existe en cinco polimorfos con los puntos de fusión 257 °C (polimorfo I), 253 °C (polimorfo II), 247 °C (polimorfo III), 246 °C (polimorfo IV), 234 °C (polimorfo V), un solvato de dimetilformamida-agua (contenido de DMF 13,6 %, contenido de agua 0,9 %), un solvato de di-dimethylsulfóxido (valor estequiométrico: 26,8 % de DMSO), un solvato de ácido triacético (29,7 % de acetato), un monohidrato (4,1 % de agua) y un dihidrato (7,8 % de agua). En el estado de la técnica se ha descrito en el documento WO 2011/147809 el compuesto de fórmula (I) en el ejemplo 1 como una sustancia.

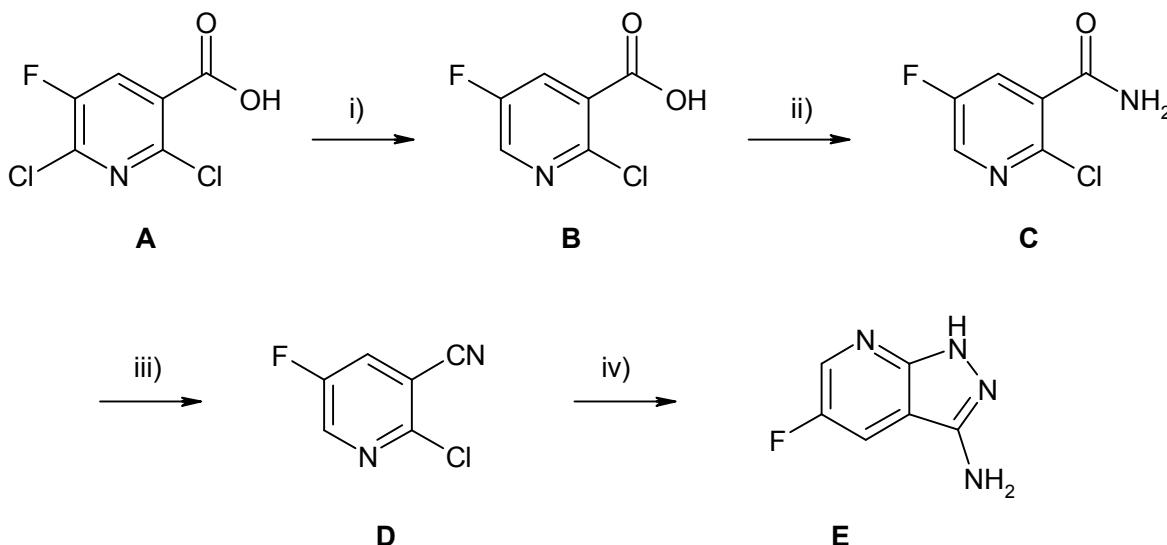
10 El polimorfo cristalino del compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) se caracteriza por una estabilidad y particularmente porque también es estable en el proceso de micronización y por lo tanto no se produce transformación ni recristalización alguna.

15 El solvato de di-dimethylsulfóxido del compuesto de fórmula (I) tiene la ventaja que puede filtrarse mucho mejor que la sustancia en la técnica anterior. Además, el procedimiento para la preparación por medio del solvato de di-dimethylsulfóxido del compuesto de fórmula (I) conduce a una pureza muy elevada del compuesto de fórmula (I).

20 Los documentos WO 03/095451, WO 2011/064156 y WO 2011/064171 revelan la síntesis de pirazolopiridinas que no están sustituidas en el anillo de piridina. En estas revelaciones, el sistema anular bicíclico se sintetiza por reacción de fenilbencilhidrazina con cianopiruvato de etilo. Este procedimiento de síntesis es inadecuado para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas.

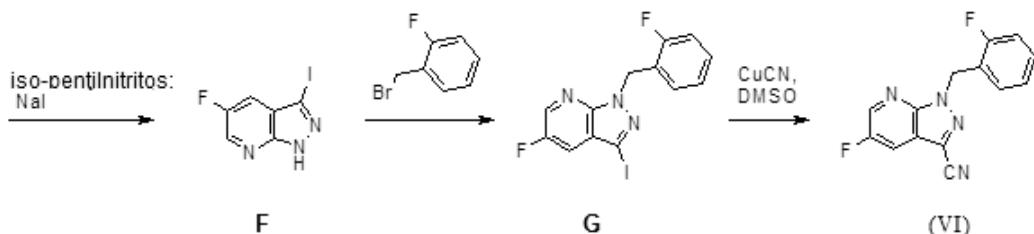
25 El documento WO 2009/018415 describe la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina E. La descloración selectiva del ácido nicotínico A para dar el compuesto B, la posterior transformación en la amida C, su reducción al nitrilo y finalmente la ciclación con hidrato de hidrazina forman el núcleo de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. El siguiente Esquema 1 ilustra la síntesis.

Esquema 1:



[i]Pd(OAc)₂, PPh₃, NEt₃, HCO₂H; ii) 1) (COCl)₂, CH₂Cl₂, DMF cat., 2) NH₃ (g), dioxano, iii) TFAA, NEt₃; iv) H₂NNH₂·H₂O, n-BuOH].

30 Una desventaja de este procedimiento es que, a partir de la 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina E, se requieren otras etapas como la reacción de diazotación y la conversión en el compuesto de yodo seguida de una alquilación con un derivado de bencilo y posterior funcionalización para introducir el grupo ciano para obtener las 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas deseadas de fórmula (VI). Esto se ilustra a modo de ejemplo en el Esquema 2.

Esquema 2:

Otra desventaja es que la diazotación debe realizarse en condiciones anhidras y se tiene que aislar la sal de diazonio, lo que en conversión a escala industrial requiere considerables normas de seguridad y así causa costos de producción elevados.

5

Otra desventaja es que la alquilación con un derivado de bencilo se produce de manera no selectiva y se obtiene el producto con un rendimiento solo bajo después de purificación y separación complejas de los isómeros.

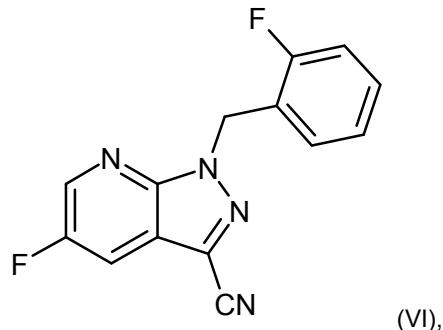
Otra desventaja es que, en el curso de la cianación, se tiene que manipular cianuro de cobre tóxico lo que requiere medidas de seguridad adicionales en la preparación y en el desecho de las aguas madres y las fases acuosas y causa así elevados costos de producción.

10

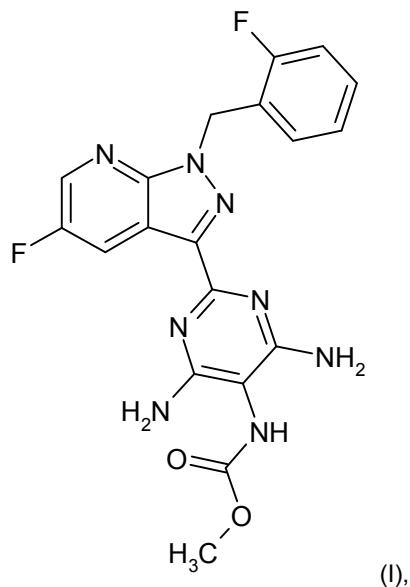
Otra desventaja es que la preparación de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de fórmula (VI) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Esquema 1, conlleva la preparación y purificación de siete productos intermedios y solo proporciona un rendimiento final bajo.

Es objeto de la divulgación un procedimiento eficiente con rendimiento elevado para la preparación de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de fórmula (VI)

15



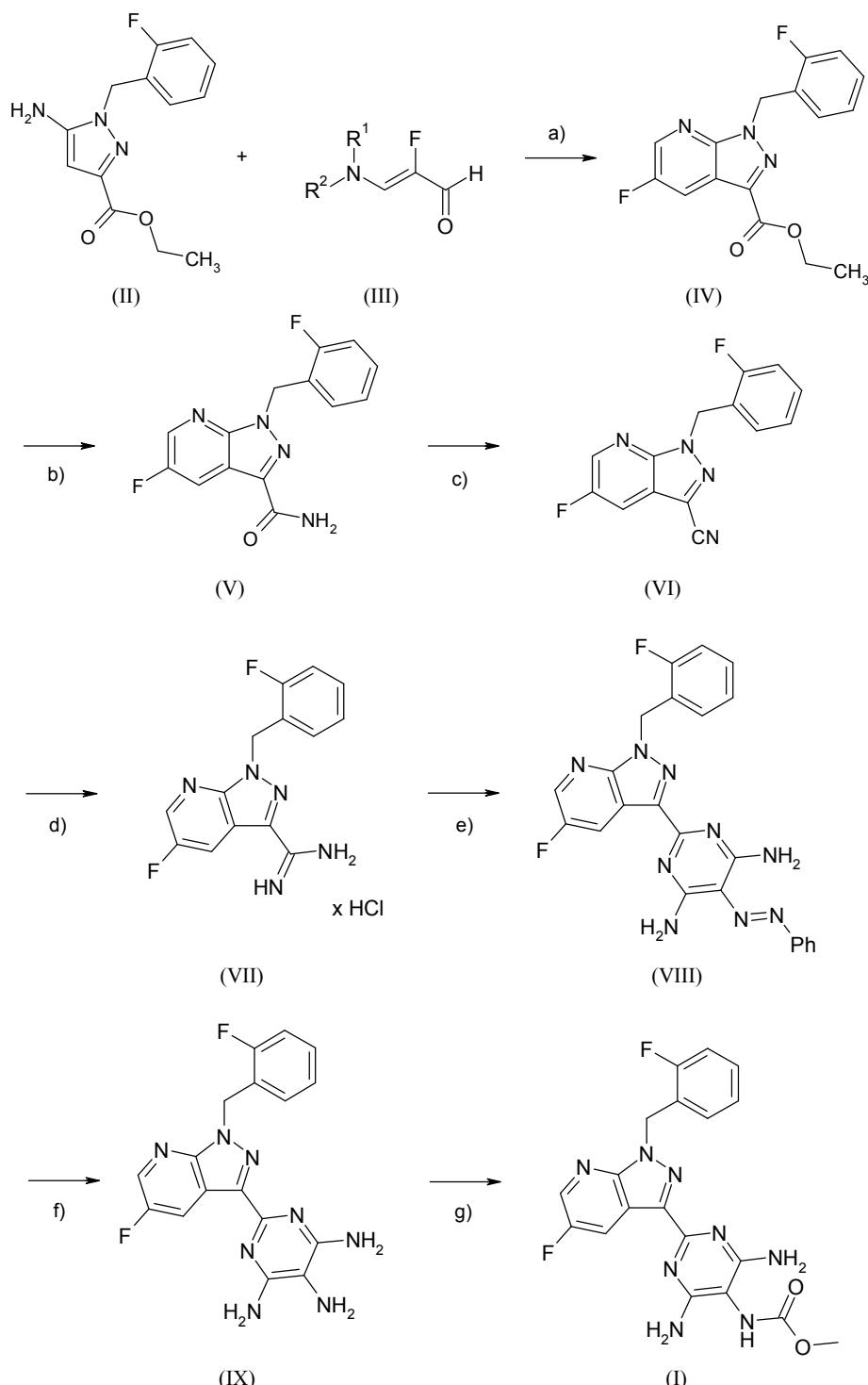
como un componente clave para un procedimiento eficiente con rendimiento elevado para la preparación del compuesto de fórmula (I)



y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y de las sales.

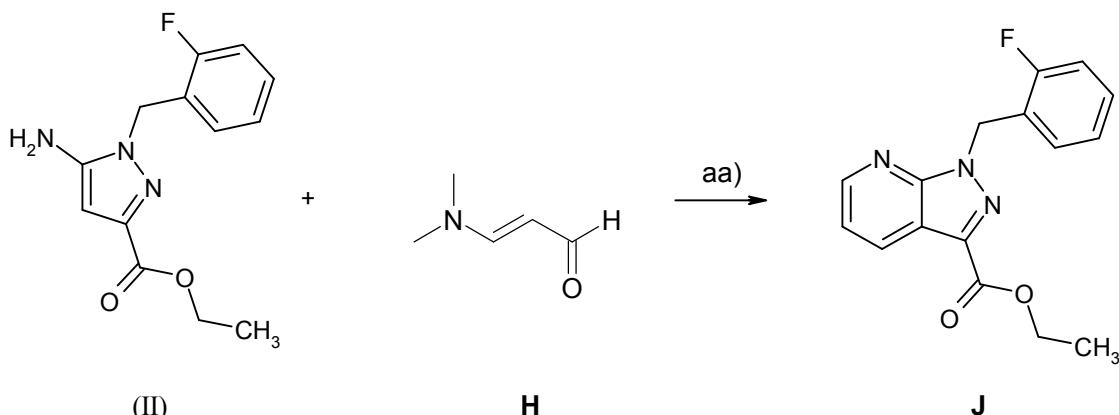
El siguiente Esquema 3 ilustra a modo de ejemplo las etapas de reacción individuales.

Esquema 3:



- 5 [a]: LiCl , MeSO_3H , EtOH ; b) formamida, NaOMe/MeOH , EtOH ; c) POCl_3 , CH_3CN , sulfolano; d) 1. NaOMe/MeOH , 2. $\text{NH}_4\text{Cl/EtOH}$; e) DMF , NEt_3 , fenilazomalononitrilo; f) Pd/C, H_2 , DMF ; g) iPrOH , cloroformiato de metilo, NEt_3].

La etapa a) ya se conoce para las pirazolopiridinas no sustituidas (por el documento WO 03/004503 (Ejemplo IIIb) y el documento WO 03/095451 (Ejemplo 2A)).



[aa): $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, 3 días a refluo, cromatografía, 49,9 % de rendimiento].

Comparado con el estado de la técnica (documento WO 03/004503, Ejemplo IIIb y documento WO 03/095451, Ejemplo 2A) la preparación de IV transcurre con un rendimiento mucho más elevado.

- 5 Otra ventaja es que en lugar del ácido trifluoroacético corrosivo se usa etanol como el disolvente que es mucho más económico.

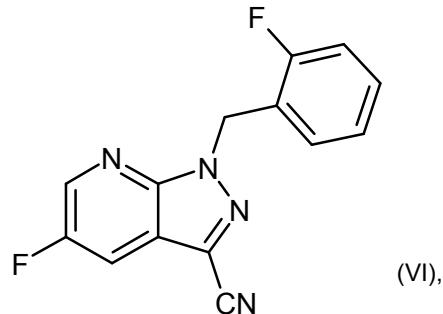
Otra ventaja es que el tiempo de reacción es considerablemente menor en comparación con el estado de la técnica.

Otra ventaja es que la preparación de IV se realiza con alta selectividad y el producto se forma con pureza elevada sin formación significativa de subproductos y no se requieren procedimientos de purificación complejos.

10 Otra ventaja es que se obtiene IV por cristalización con pureza y rendimiento elevados.

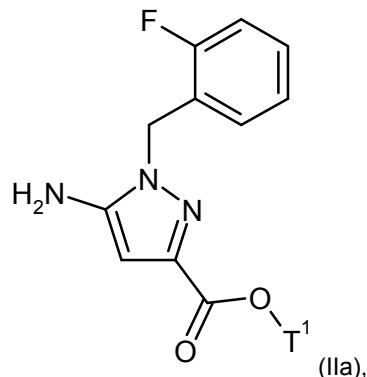
Las etapas d) – g) ya se conocen para las pirazolopiridinas no sustituidas por los documentos WO 03/095451, WO 2011/064156 y WO 2011/064171 y pueden usarse de manera análoga.

En particular comprende la presente divulgación un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI)



15

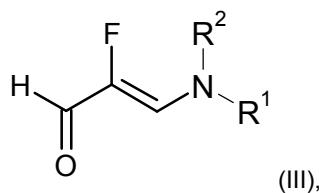
que mediante ciclación del derivado de 5-aminopirazol (IIa)



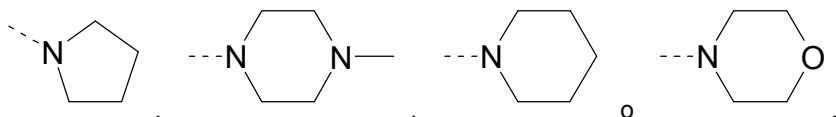
en el que

T^1 representa alquilo (C₁-C₄),

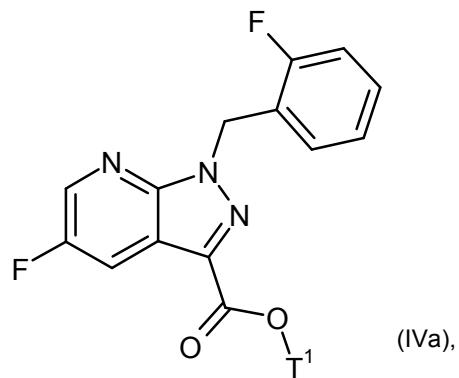
en presencia de un ácido adecuado con el aldehído (III)



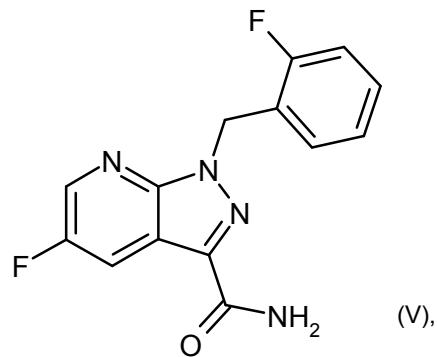
5 en el que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan



para dar el éster de fórmula (IVa)

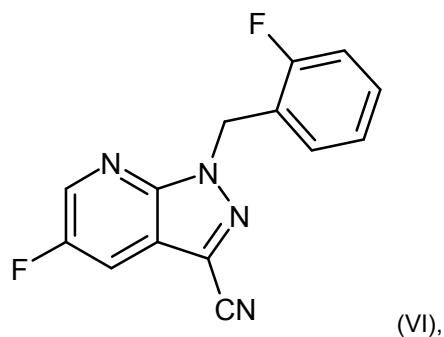


10 en la que T¹ tiene el significado indicado anteriormente,
su posterior reacción con amoníaco o formamida para dar la amida de fórmula (V)

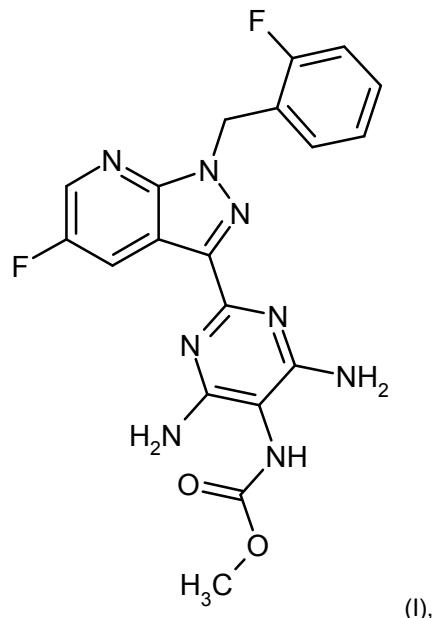


y la posterior deshidratación para dar el nitrilo (VI).

Otro objeto de la divulgación es el uso del compuesto de fórmula (VI)

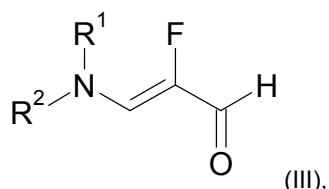


para la preparación del compuesto de fórmula (I)

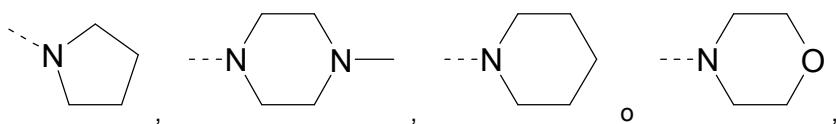


y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y de las sales.

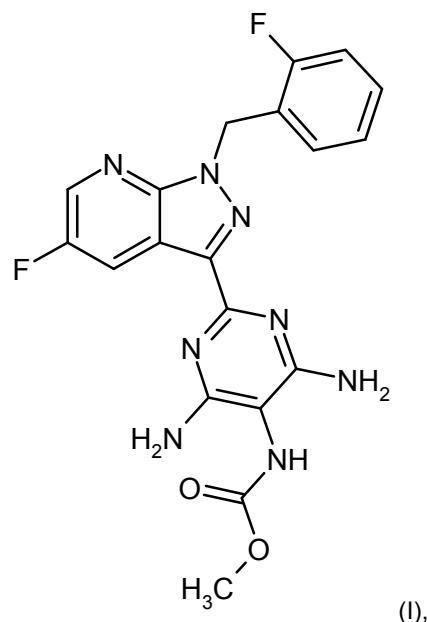
- 5 El compuesto de fórmula (III)



en la que R^1 y R^2 representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan



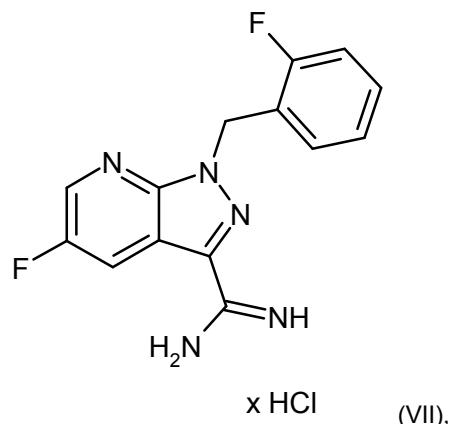
- 10 es adecuado para la preparación del compuesto de fórmula (I)



(I),

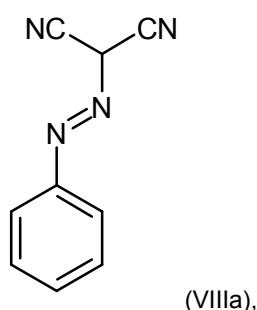
así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y de las sales.

Otro objeto de la divulgación es el uso del compuesto de fórmula (VI) para la preparación del compuesto de fórmula (I) como se especificó anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (VI) se transforma en el compuesto de fórmula (VII)



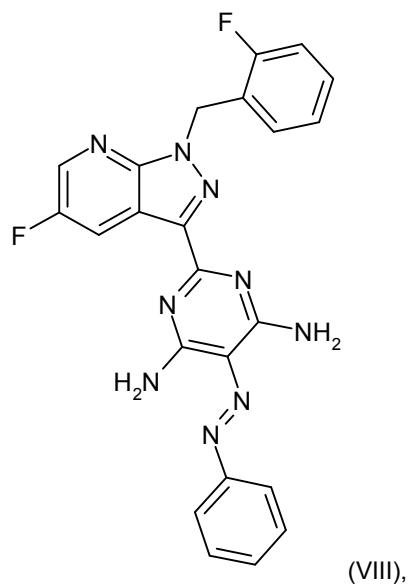
\times HCl (VII),

éste se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de fórmula (VIIIa)

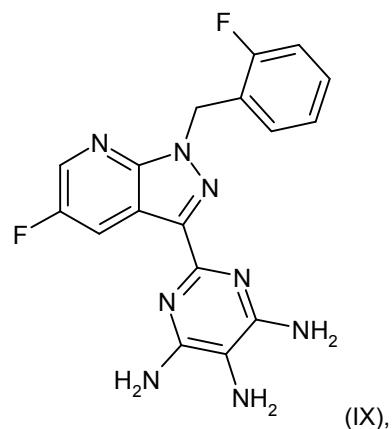


(VIIIa),

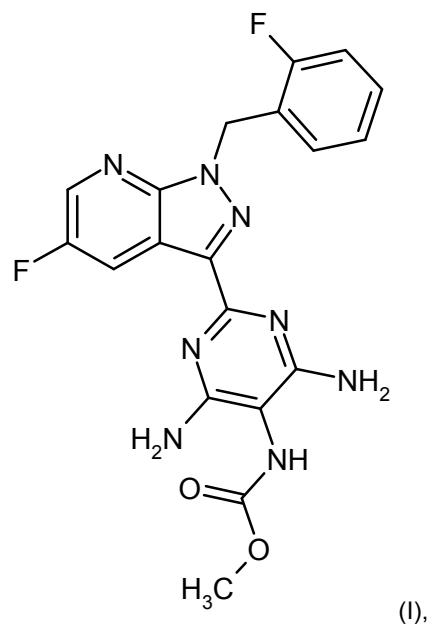
10 para dar el compuesto de fórmula (VIII)



y a continuación éste se reduce en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado para dar el compuesto (IX)



- 5 este se hace reaccionar a continuación en presencia de una base adecuada con o sin disolvente con cloroformiato de metilo o con dicarbonato de dimetilo para dar el compuesto de fórmula (I)



y eventualmente se transforma el compuesto resultante de fórmula (I) eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La conversión (VI) → (VII) se efectúa por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en un proceso de dos etapas, en primer lugar con la formación del iminoéster con metanolato de sodio en metanol a una temperatura de 0 °C a +40 °C y después adición nucleófila de un equivalente de amoníaco, como por ejemplo amoníaco o cloruro de amonio, en ácido acético o un alcohol con formación de la amidina (VII) a +50 a +150 °C.

Alcoholes adecuados para la reacción (VI) → (VII) son alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VII) + (VIIIa) → (VIII) son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceites minerales, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, *N,N'*-dimetilpropilurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua.

15 También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren DMF y sulfolano.

Son bases adecuadas para la etapa de procedimiento (VII) + (VIIIa) → (VIII) hidróxidos alcalinos, como por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, alcóxidos alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido potasio o terc-butóxido de potasio o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a la trietilamina.

20 La reacción (VII) + (VIIIa) → (VIII) en general se realiza en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +80 °C a +120 °C, eventualmente en un microondas. La conversión puede efectuarse a presión normal, elevada o reducida (p. ej. de 50 a 500 kPa). En general, se emplea presión normal.

25 El compuesto de fórmula (VIIIa) puede prepararse de manera análoga a la bibliografía L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533.

30 Las reducciones (VIII) → (IX) se efectúan en presencia de un catalizador adecuado en un disolvente inerte en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C con presión de hidrógeno (p. ej., de 0,1 a 10 MPa). Se da preferencia a un intervalo de temperatura de 40 °C a 80 °C y a un intervalo de presión de hidrógeno de 0,5 a 7 MPa.

35 Son disolventes inertes para la reducción (VIII) → (IX), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF y piridina.

40 Son catalizadores adecuados para la conversión (VIII) → (IX) por ejemplo paladio sobre carbono activado, platino sobre carbono, hidróxido de paladio o níquel de Raney.

45 La reducción (VIII) → (IX) puede efectuarse como alternativa con un metal o una sal metálica, como por ejemplo, hierro, cinc o cloruro de estaño(II) en un ácido adecuado, como por ejemplo cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido acético en un intervalo de temperatura de +20 °C a +140 °C.

50 Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IX) → (I), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceites minerales, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo, acetato de etilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a isopropanol y tetrahidrofurano y a una mezcla de isopropanol y tetrahidrofurano.

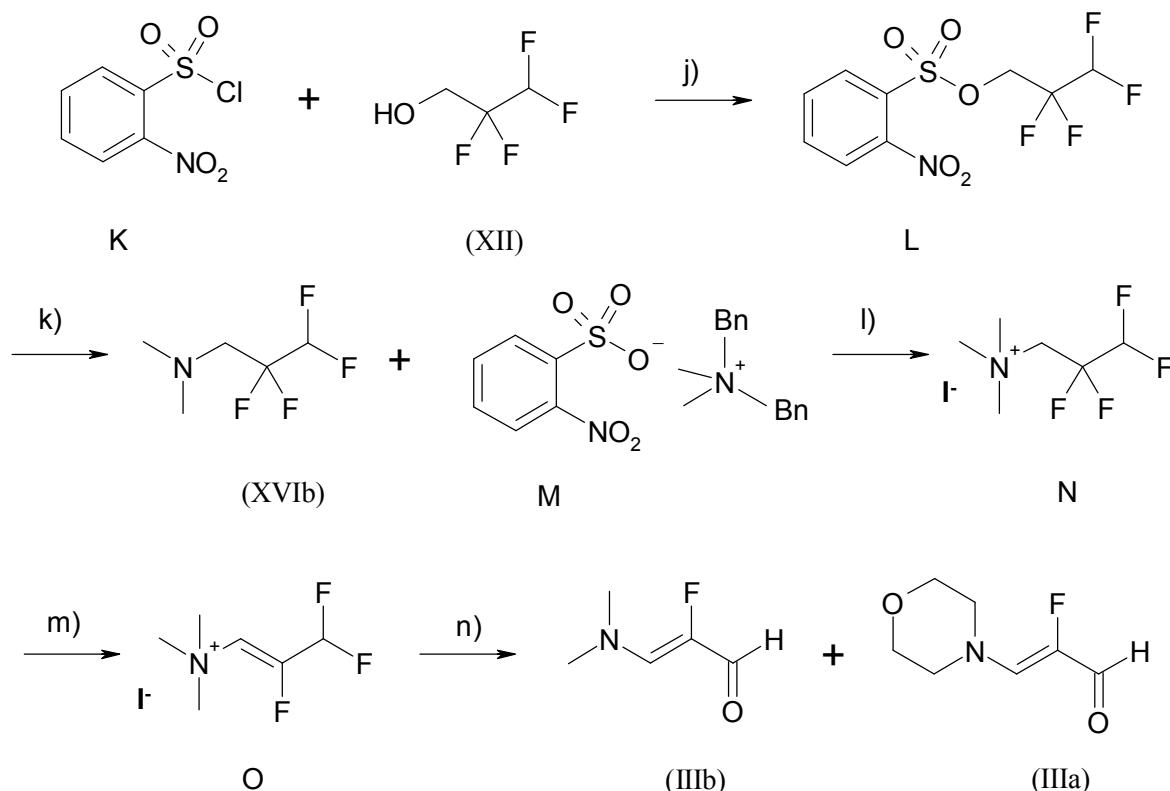
55 Son bases adecuadas para la etapa de procedimiento (IX) → (I) los hidruros alcalinos como hidruro de sodio, hidróxidos alcalinos, como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, alcóxidos alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido de potasio o terc-butóxido de potasio o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a trietilamina.

La reacción (IX) → (I) por lo general se realiza en un intervalo de temperatura de -10 °C a +70 °C, preferentemente a de 0 °C a +50 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (p. ej., de 50 a 500 kPa). En general, se emplea presión normal.

5 Los compuestos de fórmula (IIa) se conocen en la bibliografía y pueden prepararse de manera análoga al Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569.

Los compuestos de fórmula (III) se conocen por la bibliografía H. Yamanaka, S. Yamashita y T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993). La síntesis allí divulgada se ilustra en el Esquema 4.

Esquema 4:



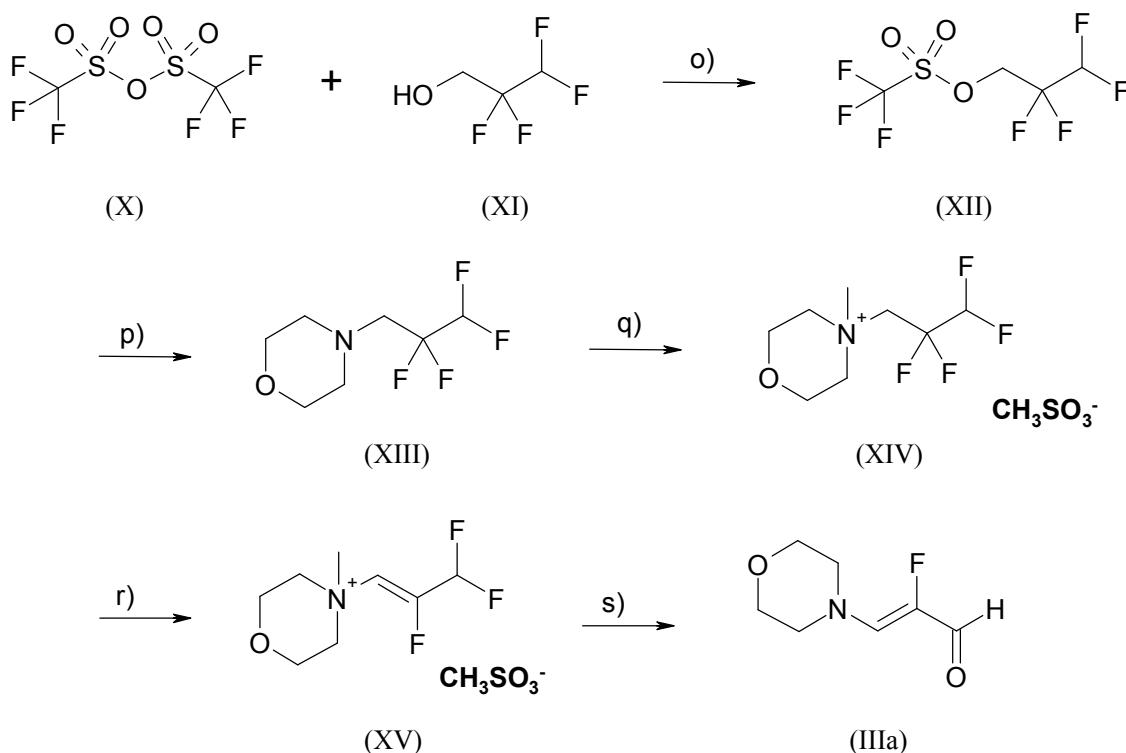
10 [k) 3 eq de dimetilbencilamina, 130 – 140 °C; l) 10 eq de CH₃I, refluxo, m) NaOH 1 M, 20 °C; n) DMSO-H₂O (1:1), morfolina, 40 °C, 3 h].

Una desventaja de este procedimiento es que en la preparación de (XVIb) de acuerdo con H. Yamanaka, M. Kuwabara, M. Okudo, K. Fukunishi y M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (10) 1988-1994 (1985), solo se alcanza un rendimiento del 66 % y en este proceso, se obtienen grandes cantidades (2,79 kg por kg de (XVIb)) de subproductos (nitrobencenosulfonato de dimetildibencilo) que deben ser separados y desecharados.

Otra desventaja de este procedimiento es que, de acuerdo con H. Yamanaka, H. Ganbayashi, M. Kuwabara, K. Fukunishi y M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (7) 1036-1043 (1988) partiendo de (XVIb) la alquilación requiere 10 equivalentes del agente de alquilación cancerígeno yoduro de metilo.

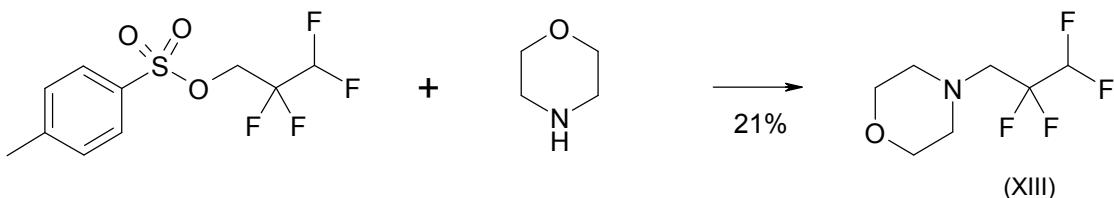
20 Otra desventaja de este procedimiento es que, de acuerdo con H. Yamanaka, S. Yamashita y T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993), la reacción de O con morfolina forma no solo el producto deseado (IIIb) sino también 11 % del subproducto (IIIa) que requiere una purificación compleja, siendo el resultado que la síntesis total para la preparación de (IIIb) solamente da un rendimiento total bajo y causa costos de producción elevados.

25 Sin embargo, la síntesis allí descrita es inadecuada para la preparación de los aldehídos de fórmula (III) a escala industrial, de modo que se ha desarrollado una síntesis nueva y eficiente que se ilustra a modo de ejemplo en el Esquema 5.

Esquema 5:

[o) sin disolvente; p) diclorometano o sin disolvente, morfolina; q) sin disolvente, metanosulfonato de metilo; r) NaOH, agua; s) morfolina/trietilamina].

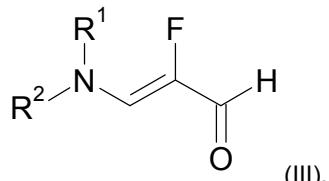
- 5 El compuesto de fórmula (XIII) se conoce de acuerdo con la bibliografía Markovskii, L. N.; Kolesnik, N. P.; Shermolovich, Yu. G Zhurnal Obshchei Khimii (1980), 50(4), 826-829. La síntesis allí divulgada se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6:

10

La síntesis allí descrita, sin embargo, por razones que incluyen el rendimiento bajo, es inadecuada para la preparación de los aldehídos de fórmula (III) a escala industrial.

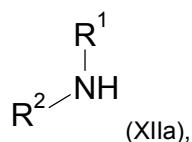
Es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III)



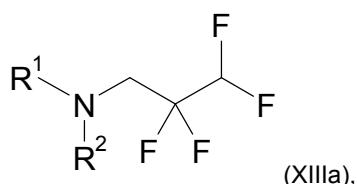
- 15 en la que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan



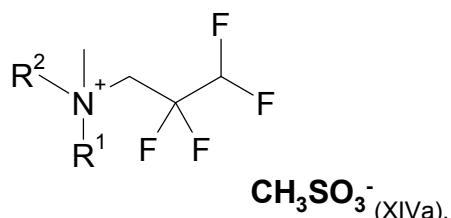
en el que se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico de fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de fórmula (XI) sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo de fórmula (XII) resultante se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIIa)



- 5 en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XIIa)

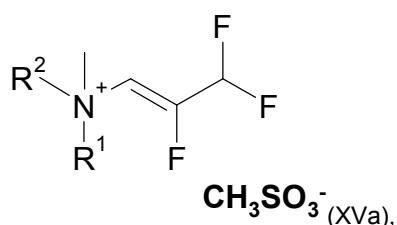


en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de fórmula (XIVa)



10

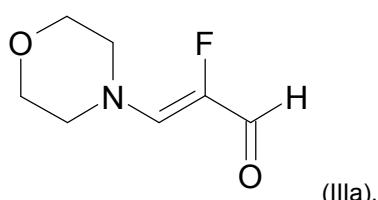
en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de fórmula (XVa)



15

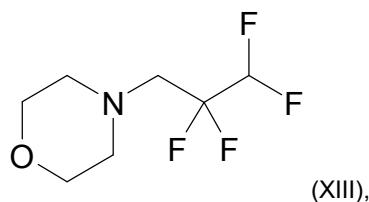
en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, y finalmente se hace reaccionar en condiciones básicas para dar el compuesto de fórmula (III).

Otro objeto preferente de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IIIa)

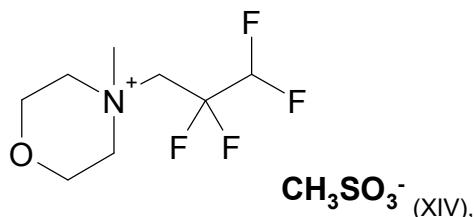


20

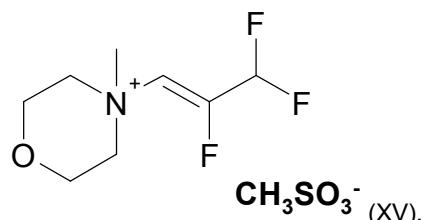
en el que se hace reaccionar anhídrido trifluorometanosulfónico de fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de fórmula (XI) sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante de fórmula (XII) se hace reaccionar con morfolina para dar un compuesto de fórmula (XIII)



y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de fórmula (XIV)



y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de fórmula (XV)



5

y finalmente con adición de morfolina para dar el compuesto de fórmula (III).

La nueva síntesis tiene la ventaja en comparación con el estado de la técnica de que no es necesario aislar el producto intermedio (XII) ni los productos intermedios hasta ahora desconocidos (XIV) y (XV), lo que reduce mucho la complejidad industrial de la síntesis.

10 También los rendimientos de los aldehídos resultantes de fórmula (III) con el nuevo procedimiento de síntesis son mucho más altos que en el estado de la técnica.

“Condiciones básicas” significan en el sentido de la divulgación para la etapa de procedimiento (XIVa) en (XVa) que el ácido formado durante la reacción se acepta por bases auxiliares, como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trietilamina con formación de las sales correspondientes.

15 Comparada con el estado de la técnica, la preparación de (XIII) se lleva a cabo con un rendimiento mucho más alto. Es ventajoso que para la preparación de (XII) no se requiere disolvente alguno y que el producto intermedio XII se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente para dar (XIII).

20 Otra ventaja de este procedimiento es que en la preparación de (XIII) no se forman residuos significativos. También es ventajoso que a partir del trifluorometanosulfonato de morfolinio formado pueden recuperarse el ácido trifluorometanosulfónico y la morfolina.

Comparada con el estado de la técnica, la preparación de (XIV) solamente necesita un equivalente del agente de alquilación. La reacción se realiza sin disolvente y transcurre de manera prácticamente cuantitativa, por lo que se logra un elevado rendimiento en tiempo-espacio.

25 Otra ventaja de este procedimiento es que el producto (XIV) no se aísla, (XIV) se disuelve en agua y esta solución se hace reaccionar con solución de hidróxido sódico para dar (XV).

Otra ventaja de este procedimiento es que tampoco se aísla el producto (XV), la reacción de la solución acuosa con morfolina proporciona (IIIa) como el único producto en alto rendimiento.

Otra ventaja de este procedimiento es que se obtiene (IIIa) por cristalización con rendimiento total y pureza altos.

30 La ciclación del derivado de 5-aminopirazol del compuesto (IIa) con el aldehído del compuesto (III) para dar el compuesto de fórmula (IV) se realiza en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de un ácido y opcionalmente en presencia de una sal de metal alcalino en un intervalo de temperatura de $+10^\circ\text{C}$ a $+200^\circ\text{C}$, preferentemente a temperaturas de $+20^\circ\text{C}$ a $+100^\circ\text{C}$, a presión normal, dentro de por ejemplo 2 a 50 horas, preferentemente en el período de 2 a 20 horas.

Los ácidos son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico. Se da preferencia a ácido metanosulfónico y a ácido clorhídrico.

Sales de metales alcalinos son cloruro de sodio o cloruro de litio. Una sal de metal alcalino preferente es cloruro de litio.

5 Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol, n-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceites minerales u otros disolventes, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de disolventes. Se da preferencia a etanol, éter dimetílico de dietilenglicol o dioxano.

10 La formación preferente de la amida (IVa) → (V) se efectúa mediante reacción en un disolvente inerte con formamida en presencia de una base en un intervalo de temperatura de 0 °C a + 150 °C, preferentemente de +20 °C a +130 °C, a presión normal o elevada, en el período de 2 a 24 horas.

Disolventes inertes son por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol. Se da preferencia a etanol.

15 Son bases adecuadas para la etapa de procedimiento (IVa) → (V) preferente los carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcóxidos alcalinos tales como metóxido de sodio o metóxido de potasio, etóxido de sodio o etóxido potasio o terc-butóxido de potasio o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a metóxido de sodio y a etóxido de sodio.

La formación de la amida (IVa) → (V) se realiza como alternativa mediante reacción con amoníaco en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C, preferentemente de +20 °C a +30 °C, a presión normal o elevada, en el intervalo 24 a 72 horas.

25 Disolventes inertes son, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol. Se da preferencia a usar una solución de amoníaco en metanol en una concentración de 5 N a 7 N.

La deshidratación de la amida (V) al nitrilo (VI) se efectúa en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, con un agente de deshidratación adecuado, como por ejemplo oxicloruro de fósforo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético o anhídrido trifluorometanosulfónico, en un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferentemente a de +50 °C a +110 °C, en el intervalo de 1 a 12 horas.

30 Se da preferencia al oxicloruro de fósforo.

Son disolventes inertes los éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF), éter metílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceites minerales u otros disolventes, piridina, sulfolano, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de disolventes. Se da preferencia a sulfolano y acetonitrilo.

35 Son bases adecuadas, por ejemplo, las aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a piridina.

Los compuestos descritos en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención también pueden estar en forma de sus sales, solvatos o solvatos de las sales.

40 Los compuestos descritos en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención dependiendo de su estructura, también pueden estar en forma de sus tautómeros.

Como sales se prefieren en el contexto de la invención sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención.

45 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, p. ej. sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

50 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen también sales de bases usuales, a modo de ejemplo y con preferencia sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina,

arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

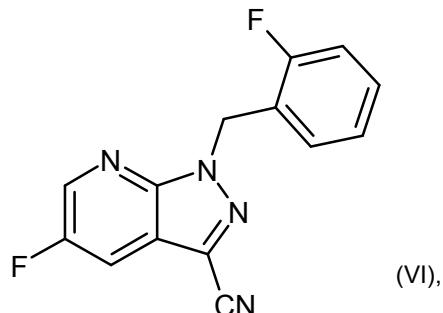
Como solvatos se hace referencia en el contexto de la invención a aquellas formas de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención que, en el estado sólido o líquido, por coordinación con moléculas de disolventes forman un complejo. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación es con agua.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, en tanto que no se especifique lo contrario, tienen el siguiente significado:

Alquilo representa en el contexto de la invención un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

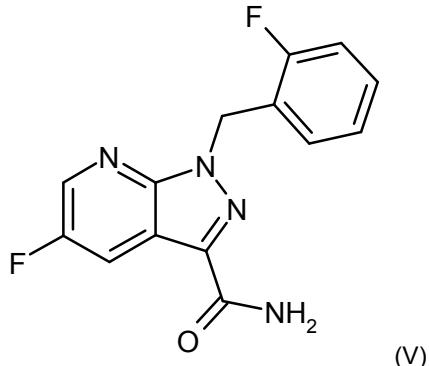
La presente invención a continuación se ilustra en detalle por medio de ejemplos preferentes no limitativos y de ejemplos comparativos. En tanto que no se indique lo contrario, todas las indicaciones de cantidad se refieren a porcentajes en peso.

Es objeto de la divulgación un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (VI)

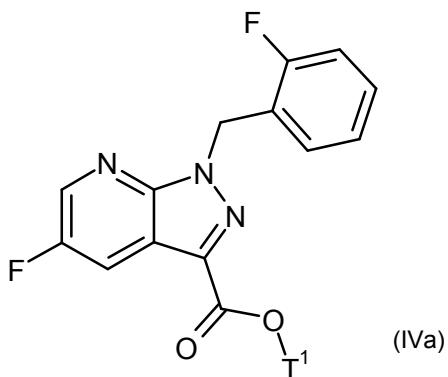


15

caracterizado porque el compuesto de fórmula (V)



se prepara mediante reacción de un éster de fórmula (IVa)

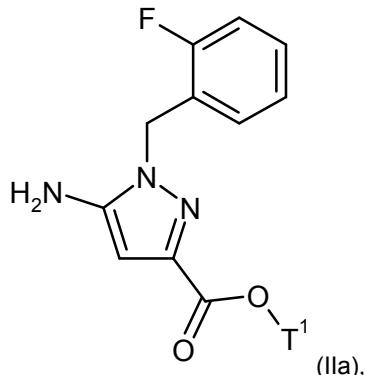


20 en la que

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

con formamida.

Otro objeto de la divulgación es un procedimiento como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque se prepara un éster de fórmula (IVa) mediante ciclación del derivado de 5-aminopirazol (IIa)

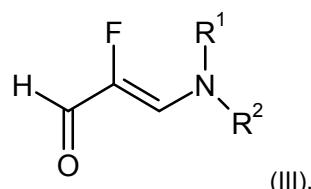


5

en el que

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

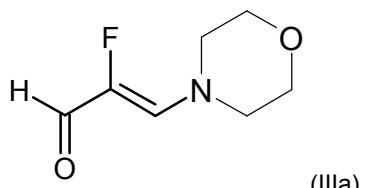
en presencia de un ácido y de una sal de metal alcalino con un aldehído de fórmula (III)



10 en la que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan

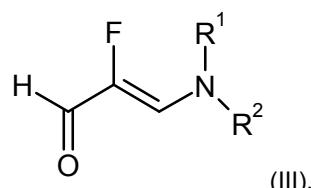


Es objeto de la divulgación de la presente invención un procedimiento como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque como aldehído se usa en la reacción de ciclación el compuesto de fórmula (IIIa)

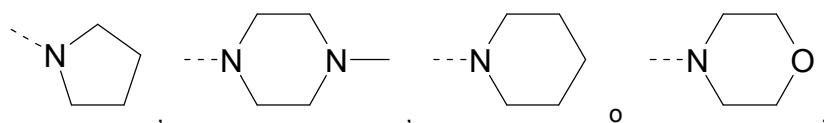


15

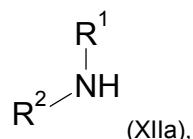
Es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de aldehídos de fórmula (III)



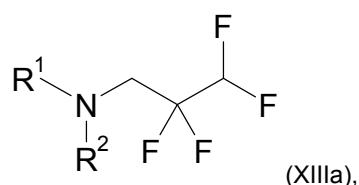
en la que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan



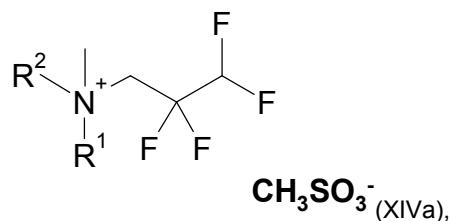
caracterizado porque se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIIa)



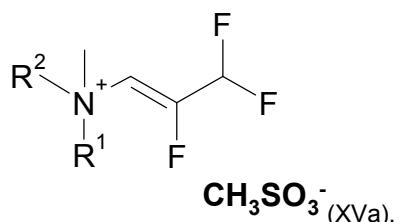
en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XIIIa)



en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,
y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de fórmula (XIVa)



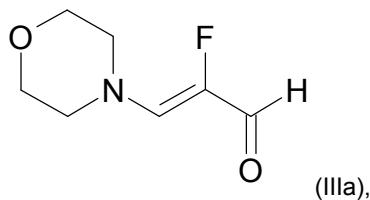
en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,
y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de fórmula (XVa)



15

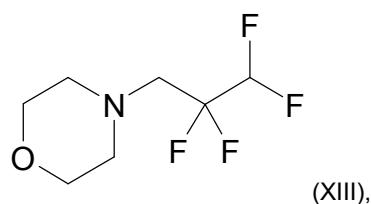
en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente
y finalmente se hace reaccionar en condiciones básicas para dar el compuesto de fórmula (III).

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IIIa)

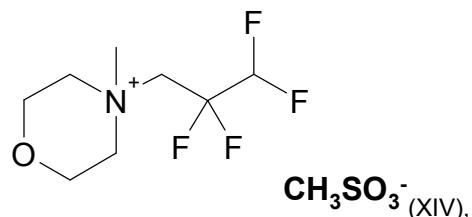


20

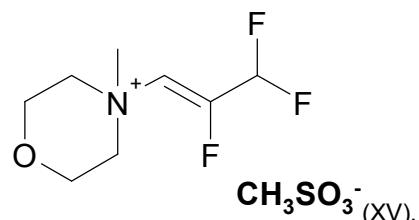
en el que se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico de fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de fórmula (XI) sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante de fórmula (XII) se hace reaccionar con morfolina para dar un compuesto de fórmula (XIII)



y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de fórmula (XIV)



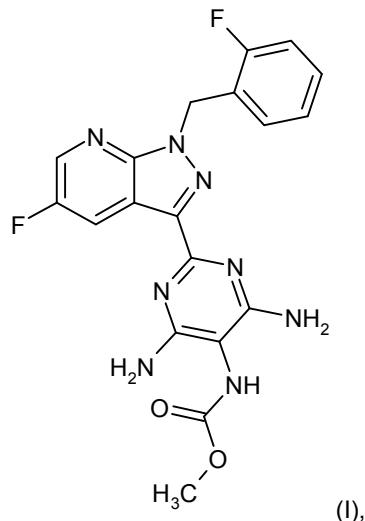
y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de fórmula (XV)



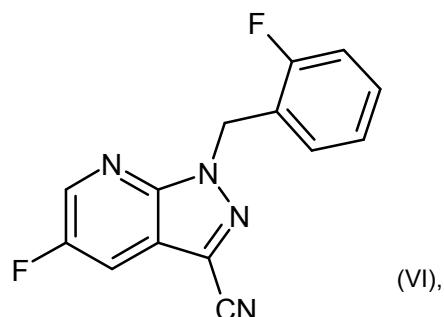
5

y finalmente con la adición de morfolina para dar el compuesto de fórmula (IIIa).

Otro objeto de la divulgación es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I)



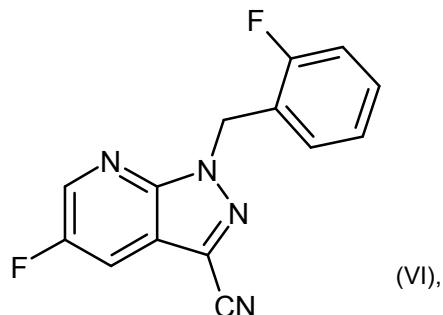
caracterizado porque se usan compuestos de fórmula (VI)



10

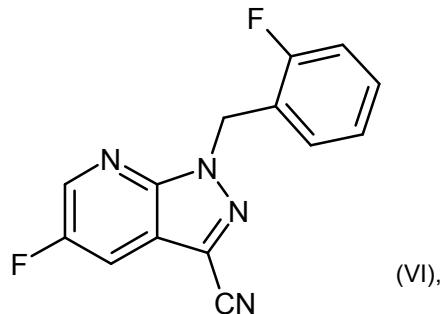
que están caracterizados porque se preparan de acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente y eventualmente los compuestos de fórmula (I) resultantes eventualmente se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 5 Otro objeto de la divulgación es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) caracterizado porque se usan compuestos de fórmula (VI)



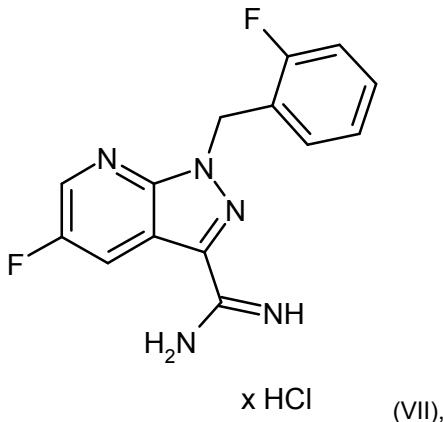
que están caracterizados porque se preparan de acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente y eventualmente los compuestos de fórmula (I) resultantes eventualmente se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 10 Otro objeto de la divulgación es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque se usan compuestos de fórmula (VI)

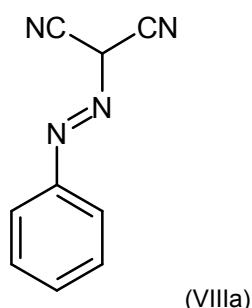


- 15 que están caracterizados porque se preparan de acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente y eventualmente los compuestos de fórmula (I) resultantes eventualmente se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

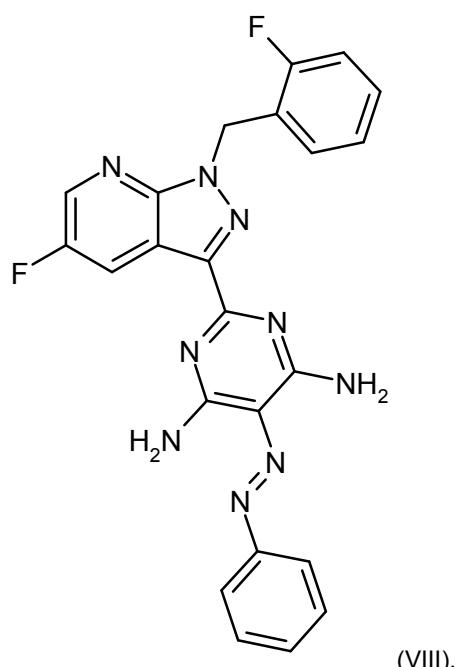
Otro objeto de la divulgación es un procedimiento para la preparación del compuesto (I), caracterizado porque se usa el compuesto de fórmula (VI), que se prepara de acuerdo con los procedimientos indicados anteriormente, transformando el compuesto de fórmula (VI) en el compuesto de fórmula (VII)



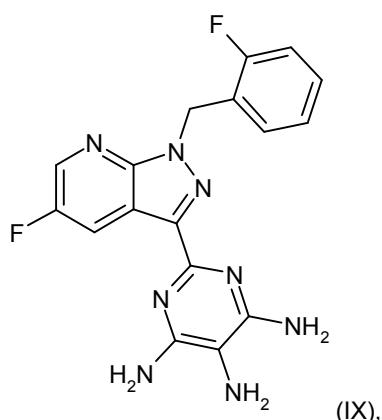
- 20 haciendo reaccionar éste a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de fórmula (VIIia)



para dar el compuesto de fórmula (VIII)

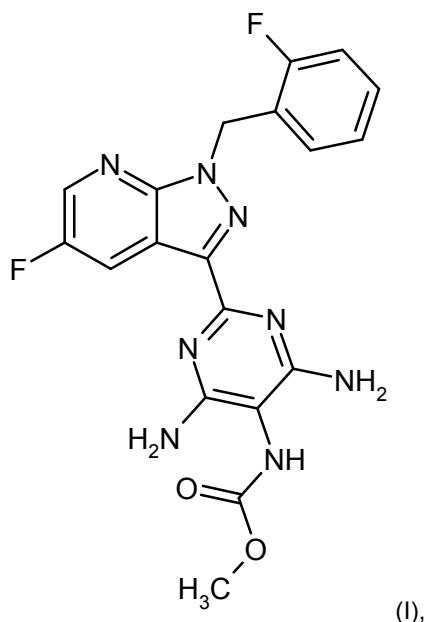


5 y a continuación reduciendo éste en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado para dar el compuesto (IX)



10 y a continuación haciendo reaccionar éste con cloroformiato de metilo o con dicarbonato de dimetilo en presencia de una base adecuada con o sin disolvente para dar el compuesto de fórmula (I) y eventualmente se transforman los compuestos de fórmula (I) resultantes eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

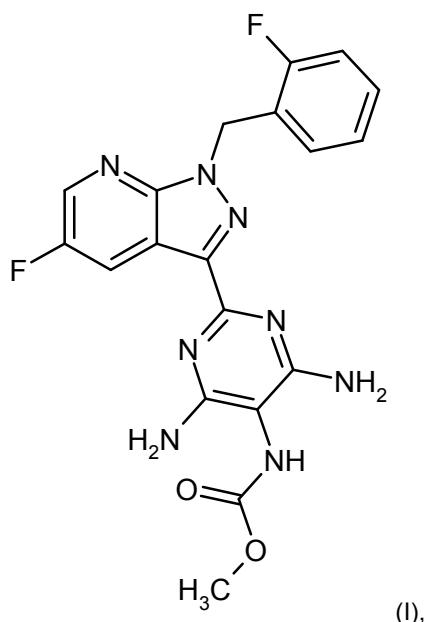
Otro objeto de la divulgación es el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I



caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 5.9, 6.9, 22.7.

5 Otro objeto de la divulgación es el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 5,9, 6,9, 16,2, 16,5, 24,1, 22,7, 24,7.

Otro objeto de la divulgación es el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I



caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1707, 1633, 1475 cm^{-1} .

10 Compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1707, 1633, 1566, 1475, 1255, 1223 cm^{-1} .

Otro objeto de la divulgación es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) presente en uno o más polimorfos o como un solvato en un disolvente inerte, se agita a una temperatura de 20 °C - 120 °C y se aísla el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo cristalino I.

(i) en el polimorfo cristalino I.

Disolventes preferentes para el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I son una mezcla de acetato de etilo/etanol/agua, isopropanol, una mezcla de isopropanol/agua

metanol, una mezcla de metanol/agua, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano y metil-terc-butiléter.

Un intervalo de temperatura preferente para el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina del polimorfo I es de 20 °C a 90 °C.

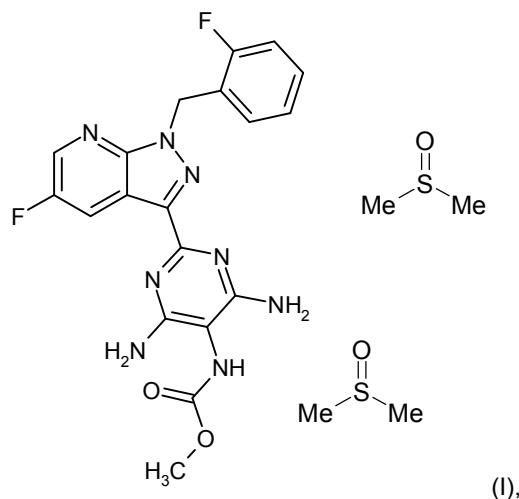
5 Otro objeto de la divulgación es un compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades.

Otro objeto de la divulgación es un fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente y no contiene proporciones mayores de otra forma del compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente en más del 90 % en peso con respecto a la cantidad total del compuesto de fórmula (I) contenido en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente.

10 Otro objeto de la divulgación es el uso del compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Otro objeto de la divulgación es el procedimiento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares administrando una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) en el polimorfo (I) como se ha descrito anteriormente.

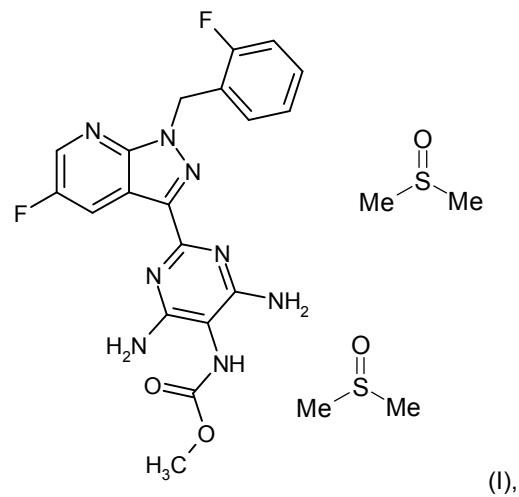
15 Otro objeto de la divulgación es el compuesto de fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido



caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 18,8, 20,3, 21,7.

20 Otro objeto de la divulgación es el compuesto de fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 12,0, 16,6, 17,8, 18,8, 20,3, 21,7.

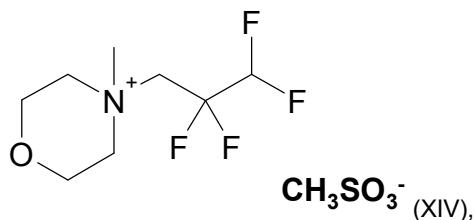
Otro objeto de la divulgación es el compuesto de fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido



caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1720, 1628, 1481 cm⁻¹.

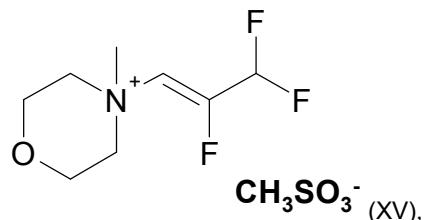
Otro objeto de la divulgación es el compuesto de fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido, caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1720, 1628, 1481, 1234, 1041, 1017 cm⁻¹.

- 5 Otro objeto de la divulgación es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido en forma cristalina, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) presente en una o varias modificaciones o como un solvato en dimetilsulfóxido o una mezcla de dimetilsulfóxido y un disolvente inerte, como por ejemplo acetato de etilo se agita a una temperatura de 20 - 120 °C y se aísla el solvato de di-dimetilsulfóxido. Se da preferencia a un intervalo de temperatura de 20 a 90 °C.
- 10 Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (XIV)



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (XV)



- 15 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

Ac	Acetilo
Cl	Ionización química (en EM)
20 DCI	Ionización química directa (en EM)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d. t.	de la teoría (en rendimiento)
eq.	Equivalente(s)
25 ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
Et	Etilo
CG/EM	Espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
sat.	Saturado
h	Hora(s)
30 HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento, alta presión
AV	Alto vacío
conc.	Concentrado
CL/EM	Espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
Me	Metilo
35 Min	Minuto(s)
EM	Espectrometría de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rac	Racémico/racemato
40 R _f	Factor de retención (en cromatografía de capa fina en gel de sílice)
TA	Temperatura ambiente
R _t	Tiempo de retención (en HPLC)
CFS	Cromatografía de fluidos supercríticos
THF	Tetrahidrofurano

UV Espectrometría ultravioleta
v/v Relación volumen a volumen (de una solución)

5 **Todos los datos de la difractometría de rayos X en polvo se obtuvieron con los siguientes parámetros de adquisición:**

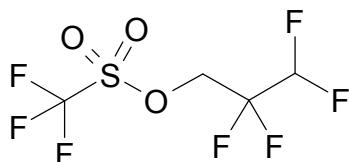
Sistema difractométrico PANalytical XPERT-PRO
Eje de escaneo Gonio
Material de ánodos Cu
10 K-Alpha1 [Å] 1,54060
K-Alpha2 [Å] 1,54443
Relación K-A2 / K-A1 0,50000
Modo de escaneo: transmisión
Tipo de escaneo: 2 theta:Omega
Dato 2 theta: ± 0,2 °

15 **Todos los datos de la espectroscopia infrarroja se obtuvieron con los siguientes parámetros de adquisición:**

Espectrómetro: Perkin Elmer Spectrum One con unidad ATR diamante
Parámetros: 32 escaneos
Resolución: 2 cm⁻¹

Ejemplo 1

20 Trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo



Procedimiento A:

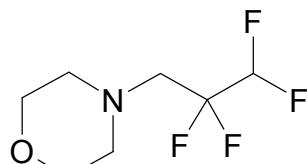
25 Se calentaron 252,5 g (0,895 mol) de anhídrido trifluorometanosulfónico a 40 °C y a esta temperatura, se dosificaron con enfriamiento 130,0 g (0,984 mol) de 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol. Después de finalizada la dosificación se calentó la mezcla de reacción a 70 °C-75 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y la solución de reacción se usó sin purificación adicional en la reacción para obtener el ejemplo 2.

Procedimiento B:

30 Se enfriaron 50,0 g (0,379 mol) de 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol a 0 °C y a una temperatura de 0 °C – 4 °C se adicionaron gota a gota 106,8 g (0,379 mol) de anhídrido trifluorometanosulfónico. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 25 °C, se calentó a 70 °C-75 °C y se agitó durante 2 h. Se enfrió a 20 °C y la solución de reacción se destiló a 116 °C – 118 °C. Esto dio 85,1 g (85,1 % d.t.) del compuesto del título.
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,69 (t, J=11,86 Hz, 2 H) 5,54 - 6,23 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 2

4-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)morfolina



35 Procedimiento A:
Se disolvieron 311,9 g (3,58 mol) de morfolina en 290 ml de diclorometano y se enfrió a -15 °C. A una temperatura de -15 °C – 0 °C se adicionaron 371,4 g (máx. 0,895 mol) de la solución de reacción del Ejemplo 1 con enfriamiento gota a gota y a continuación se agitó durante 30 min a una temperatura de 0 °C – 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 4,5 h. Después de enfriar a 20 °C, se adicionaron 320 ml de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó tres veces con respectivamente 190 ml de agua y se concentró en un rotavapor a

30 °C/30 hPa (30 mbar). El residuo (160,7 g) se destiló a 67 °C - 68 °C/18 hPa (18 mbar). Esto dio 151,7 g (84,3 % d. t.) del compuesto del título.

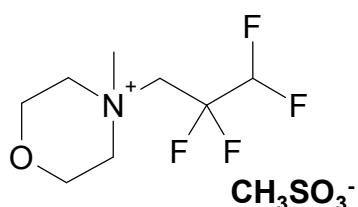
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,53 - 2,70 (m, 4 H) 2,89 (tt, *J*=14,03, 1,74 Hz, 2 H) 3,61 - 3,78 (m, 4 H) 5,83 - 6,22 (m, 1 H) ppm.

5 Procedimiento B:

Se enfriaron 158,5 g (1,82 mol) de morfolina a 5 °C. A de 5 °C – 10 °C se adicionaron gota a gota 189,5 g (máx. 0,455 mol) de la solución de reacción del Ejemplo 1 con enfriamiento y a continuación se agitó durante 30 min a 5° - 10 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar a 20 °C se adicionaron 160 ml de agua y 160 ml de tolueno y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 160 ml de agua y se concentró en un rotavapor a 50 °C/50 hPa. El residuo (81,0 g) se destiló a 67 °C – 68 °C/18 hPa. Esto dio 77,0 g (84,1 % d. t.) del compuesto del título.

Ejemplo 3

Metanosulfonato de 4-metil-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)morfolin-4-ilo



15 Procedimiento A:

Se calentaron 143,7 g (1,31 mol) de metanosulfonato de metilo a 135 °C y a esta temperatura se adicionaron gota a gota 250,0 g (1,243 mol) del compuesto del ejemplo 2. A continuación se agitó durante 22 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 85 °C y se adicionaron 375 ml de isopropanol. Después de enfriar a 0 °C – 5 °C se agitó durante 30 min adicionales y el producto se separó por filtración con succión. Se lavó tres veces con respectivamente 125 ml de isopropanol y se secó en cabina de secado a vacío a 45 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 336,8 g (87,1 % d. t.) del compuesto del título.

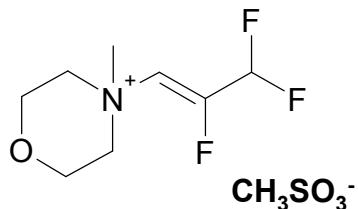
RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ = 2,81 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 3,68 - 3,93 (m, 4 H) 4,01 - 4,24 (m, 4 H) 4,33 - 4,51 (m, 2 H) 6,13 - 6,48 (m, 1 H) ppm.

Procedimiento B:

25 Se calentaron 20,0 g (181,3 mmol) de metanosulfonato de metilo a 135 °C y a esta temperatura, se adicionaron gota a gota 35,1 g (172,7 mmol) del compuesto del ejemplo 2. Se agitó durante 3 h a 135 °C y a continuación se adicionaron 40 ml de agua. Después de enfriar a 50 °C se usó la solución acuosa del compuesto del título en la fase siguiente (véase Ejemplo 4).

Ejemplo 4

30 Metanosulfonato de 4-metil-4-[2,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]morfolin-4-ilo



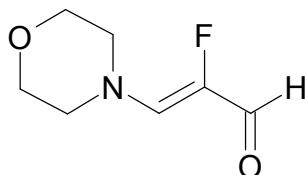
A la solución acuosa del compuesto del ejemplo 3, Procedimiento B (máx. 172,7 mmol) se adicionaron a 50 °C – 55 °C 16,9 g (189,9 mmol) de solución de hidróxido sódico al 45 % y se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se separaron por filtración con succión las sales precipitadas y se lavaron con 5 ml de agua. La solución acuosa del producto (102,1 g; máx. 172,7 mmol) se usó en la fase siguiente (véase Ejemplo 5).

Para fines analíticos se concentró y se secó una muestra.

RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ = 2,81 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 3,97 - 4,09 (m, 4 H) 4,12 - 4,20 (m, 2 H) 6,39 - 6,69 (m, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 5

2-Fluoro-3-(morpholin-4-il)acrilaldehído



Procedimiento A:

- 5 Una solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, (máx. 251,5 mmol) se calentó a 75 °C. A continuación, se adicionaron 43,8 g (503 mmol) de morfolina y 76,3 g (755 mmol) de trietilamina gota a gota. Se agitó durante 2 h a 75 °C, se enfrió a 23 °C y se adicionaron 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina. Se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con una mezcla de 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina, las fases orgánicas reunidas se filtraron, se lavaron con 250 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a 40 °C se concentraron en un rotavapor. Se adicionaron 50 ml de tolueno y se continuó concentrando. Esto dio 34,2 g (81,9 % d. t.) del compuesto del título.

Procedimiento B:

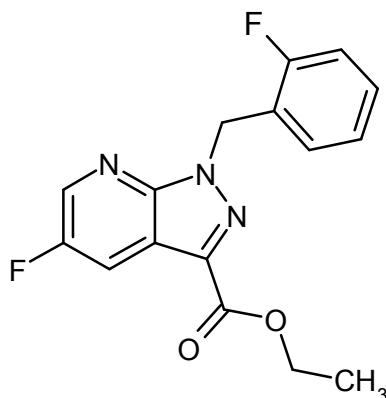
- Una mezcla de 43,8 g (503 mmol) de morfolina y 76,3 g (755 mmol) de trietilamina se calentó a 75 °C y se adicionó una solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, (máx. 251,5 mmol) en el intervalo de 25 min. A continuación, la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h y se enfrió a 23 °C y se adicionaron 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina. La mezcla se filtró, se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con una mezcla de 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 250 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a 40 °C se concentraron en un rotavapor. Se adicionaron 50 ml de tolueno y se continuó concentrando. Esto dio 35,3 g (83,4 % d. t.) del compuesto del título.
- 20 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 3,51 - 3,60 (m, 4 H) 3,72 - 3,83 (m, 4 H) 6,16 (d, J=27,1 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=18,9 Hz, 1 H) ppm.

Procedimiento C:

- Una mezcla de 30,2 g (345,3 mmol) de morfolina y 52,5 g (518,0 mmol) de trietilamina se calentó a 75 °C y a de 75 °C – 80 °C se adicionó gota a gota la solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, Procedimiento B (máx. 172,7 mmol). Se agitó durante 2 h a reflujo, se enfrió a 23 °C y se lavó con 100 ml de diclorometano. La fase acuosa se lavó dos veces con una mezcla de 100 ml de diclorometano y 15 ml de trietilamina, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 85 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a de 45 °C – 5 °C se concentraron a vacío. Se añadieron 120 ml de tolueno y se separaron por destilación 60 ml de tolueno. La suspensión se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente, el producto se separó por filtración con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 19,2 g (68,3 % d. t.) del compuesto del título.

Ejemplo 6

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de etilo



Procedimiento A:

- 35 Se cargaron inicialmente 22,3 g (84,8 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

(preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) en 59,5 ml de etanol y a TA se adicionaron 11,0 ml (169,6 mmol) de ácido metanosulfónico, 9,0 g (212,1 mmol) de cloruro de litio y 15,0 g (84,8 mmol) del compuesto del ejemplo 5. La mezcla se agitó durante 4,5 h a temperatura de reflujo. Despues de enfriar a temperatura ambiente el producto se separó por filtración con succión, se lavó dos veces con 4,5 ml de etanol y se agitó durante 1 h con 325 ml de agua. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces con 11,5 ml de agua y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 21,8 g (81,0 % d. t.) del compuesto del título.

EM (ESIpos): $m/z = 318 (M+H)^+$

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,37$ (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 3H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s a., 1H) ppm.

Procedimiento B:

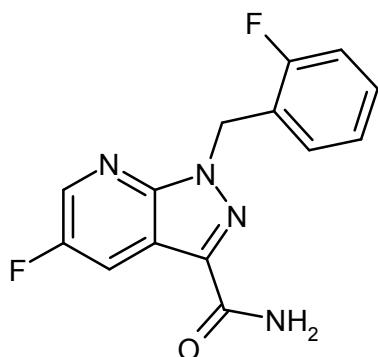
Se cargaron inicialmente 27,0 g (635,2 mmol) de cloruro de litio y 42,2 g (254,1 mmol) del compuesto del ejemplo 5 en 75 ml de etanol y se calentaron a temperatura de reflujo. A esta temperatura, se adicionó una solución de 66,9 g (254,1 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) y 33,0 ml (508,2 mmol) de ácido metanosulfónico en 180 ml de etanol en el intervalo de 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo, a continuación se adicionaron 120 ml de isopropanol, se enfrió a 62 °C, se sembró con 0,6 g del compuesto del título y en el intervalo de 4 h se enfrió a 5 °C. El producto se separó por filtración con succión, se agitó con 120 ml de isopropanol, se separó por filtración con succión, se lavó con 180 ml de agua, se mezcló con 0,5 h con 300 ml de agua, se separó por filtración con succión, se lavó con 300 ml de agua y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 65,1 g (80,7 % d. t.) del compuesto del título.

Procedimiento C:

Se cargaron inicialmente 5,42 g (20,6 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) en 20 ml de etanol y se introdujeron 1,5 g (41,1 mmol) de cloruro de hidrógeno. Esta solución se adicionó en el intervalo de 10 min a 3,42 g (20,6 mmol) del compuesto del ejemplo 5 en 50 ml de etanol a temperatura de reflujo. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo, a continuación se adicionaron 10 ml de isopropanol y se enfrió a 5 °C. El producto se separó por filtración con succión, se lavó con 10 ml de isopropanol y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 4,84 g (74,2 % d. t.) del compuesto del título.

30 **Ejemplo 7**

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



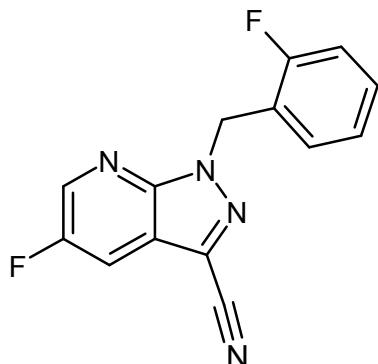
35 A 7,0 g (22,1 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6 se adicionaron 10 ml de etanol, 14,9 ml (441,2 mmol) de formamida y 3,6 g (66,2 mmol) de solución de metilato de sodio en metanol (al 30 %). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C – 100 °C y allí se separaron por destilación las sustancias de punto de ebullición bajo. Se agitó durante 1,5 h a 125 °C, se adicionaron 30 ml de agua y se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se separó por filtración con succión el sólido precipitado, se lavó tres veces respectivamente con 8,5 ml de agua y se secó en cabina de secado a vacío a 45 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 6,2 g (97,5 % d. t.) del compuesto del título.

40 EM (ESIpos): $m/z = 289 (M+H)^+$

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 3H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,60 (s a., 1H), 7,87 (s a., 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H) ppm.

Ejemplo 8

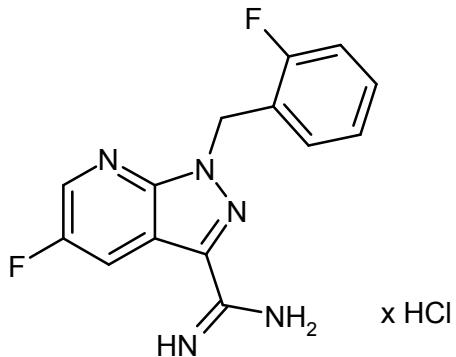
5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



- 5 Se calentaron 17,3 g (60,0 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 en 40,5 ml de sulfolano y 5,4 ml de acetonitrilo a 103 °C – 107 °C. Posteriormente se adicionaron lentamente gota a gota con agitación 6,9 g (45,0 mmol) de oxícloruro de fósforo, se enjuagó posteriormente el embudo de goteo con 2,8 ml de acetonitrilo, a continuación la mezcla se agitó durante 1,5 h a 107 °C hasta la transformación completa (HPLC). Despues se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron gota a gota 2,8 ml de sulfolano/acetonitrilo (5:1 vol/vol) y a continuación 17,8 ml de agua. Se agitó durante 0,5 h, se adicionó gota a gota una solución de 9,4 g agua con amoníaco (al 28 %) en 22,7 ml de agua y se agitó durante otras 2 h. Se separó por filtración con succión el sólido precipitado, se lavó tres veces respectivamente con 20,5 ml de agua y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 14,7 g (91,9 % d. t.) del compuesto del título.
 10 EM (ESIpos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,17 - 7,42 (m, 4H), 8,52 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H) ppm.

Ejemplo 9

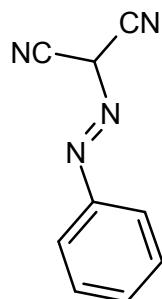
Clorhidrato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



- 15 Se suspendieron 406,0 g (1,50 mol) del compuesto del ejemplo 8 en 2,08 l de etanol. A continuación se adicionaron 54,1 g (0,30 mol) de metanolato de sodio en metanol (al 30 %) y durante toda una noche se agitó a temperatura ambiente. Se adicionaron 88,4 g (1,65 mol) de cloruro de amonio, se calentó a 65 °C y se agitó durante 3,5 h a 65 °C. Se separaron los disolventes por destilación y el residuo se agitó durante toda una noche con 1,6 l de acetato de etilo. Se separó por filtración con succión el sólido precipitado, se lavó dos veces respectivamente con 140 ml de acetato de etilo y se secaron en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 441,4 g (90,7 % d. t.) del compuesto del título.
 20 EM (ESIpos): $m/z = 288$ ($M+H$)⁺
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,90$ (s, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,35 (s a, 3H) ppm.

Ejemplo 10

[(E)-fenildiazenil]malononitrilo



Procedimiento A:

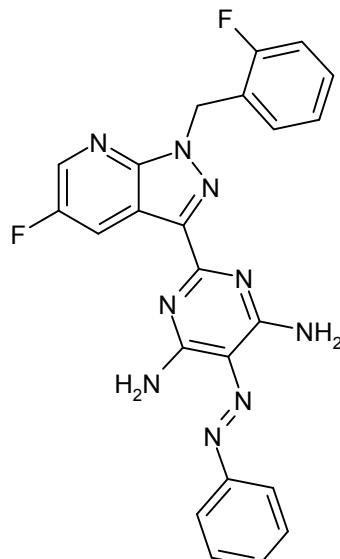
- 5 A 1525 ml de agua y 117,5 g (1,26 mol) de anilina se adicionaron gota a gota a 0 °C – 5 °C 262 g de ácido clorhídrico conc. (2,59 mol) y 117,5 ml de agua. A continuación, se adicionó gota a gota una solución de 87,1 g (1,26 mol) de nitrito de sodio en 222,5 ml de agua durante 1 h, se enjuagó posteriormente con 60 ml de agua y se agitó durante 15 min a 0 °C – 5 °C. Después, a esta temperatura se adicionó gota a gota en el intervalo de 45 min una solución de 131,4 g (1,60 mol) de acetato de sodio en 665 ml de agua (19 ml), se enjuagó posteriormente con 60 ml de agua y en el intervalo de 1 h se adicionó una solución de 83,4 g (1,26 mol) de dinitrilo de ácido malónico en 233 ml de etanol. Se enjuagó posteriormente con 68,5 ml de etanol y se agitó durante 2 h a 0 °C – 5 °C. El sólido de color amarillo se separó por filtración con succión y se lavó tres veces respectivamente con 625 ml de agua y con 488 ml de tolueno frío. El residuo aún húmedo se disolvió en 872 g de DMF. Esto dio una solución de 1117,0 g de DMF del compuesto del título.
- 10

- 15 Procedimiento B:

- A 508,5 ml de agua y 39,2 g (0,42 mol) de anilina se adicionaron gota a gota a 0 °C – 5 °C 87,4 g de ácido clorhídrico conc. (0,86 mol) y 39,5 ml de agua. A continuación, se adicionó gota a gota una solución de 29,0 g (0,42 mol) de nitrito de sodio en 74,5 ml de agua durante 1 h, se enjuagó posteriormente con 20 ml de agua y se agitó 15 min a 0 °C – 5 °C. Después, se adicionó gota a gota a esta temperatura en el intervalo de 45 min una solución de 43,8 g (0,54 mol) de acetato de sodio en 221,5 ml de agua, se enjuagó posteriormente con 20 ml de agua y en el intervalo de 1 h se adicionó gota a gota una solución 27,8 g (0,42 mol) de dinitrilo de ácido malónico en 77,5 ml de etanol. Se enjuagó posteriormente con 23 ml de etanol y se agitó durante 2 h a 0 °C – 5 °C. Se separó por filtración con succión el sólido de color amarillo y se lavó tres veces respectivamente con 208,5 ml de agua y con 162,5 ml de tolueno frío. Se obtuvieron 103,1 g de producto húmedo. Se disolvieron 13,8 g del producto húmedo en 13,9 g de sulfolano. Esto dio 27,7 g de solución de sulfolano del compuesto del título.
- 20
- 25

Ejemplo 11

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-yl]-5-[(E)-fenildiazenil]-pirimidin-4,6-diamina



Procedimiento A:

En 1059 ml de DMF se suspendieron 448,2 g (1,38 mol) del compuesto del ejemplo 9. Se calentó a 85 °C y a esta temperatura se adicionaron gota a gota 212 ml (1,52 mol) de trietilamina. A continuación, se adicionaron en el intervalo de 20 min 1751 g de la solución de DMF del ejemplo 10, se enjuagó posteriormente con 490 ml de DMF y durante toda una noche se agitó a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se adicionaron gota a gota 656 ml de agua y se agitó durante 0,5 h a TA, después se enfrió a 0 °C – 5 °C y se agitó durante 1 hora adicional. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces respectivamente con una solución de 1443 g de agua y 236 g de metanol y a continuación con 586 ml de metanol, se secó con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 522,2 g (82,5 % d. t.) del compuesto del título.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,84 (s, 2 H) 7,14 - 7,28 (m, 3 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,95 (s a, 2 H) 8,02 (dd, 2 H) 8,50 (s a, 2 H) 8,70 - 8,73 (m, 1 H) 9,02 - 9,06 (m, 1 H) ppm.

Procedimiento B:

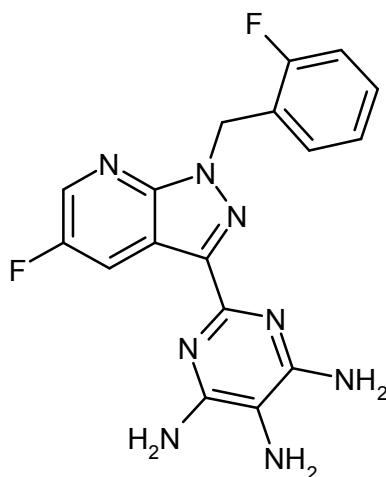
En 72 ml de DMF se suspendieron 30,0 g (92,7 mmol) del compuesto del ejemplo 9. Se calentó a 100 °C y a esta temperatura en el intervalo de 30 min se adicionó gota a gota una mezcla de 14,2 ml (101,9 mmol) de trietilamina y 150 g de la solución de DMF del ejemplo 10. Se enjuagó posteriormente con 30 ml de DMF y se agitó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 95 °C – 90 °C, en el intervalo de 10 min se adicionaron gota a gota 24 ml de agua, después se enfrió a 0 °C – 5 °C en el intervalo de 1,5 h y se agitó posteriormente durante 1 h. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó con una solución de 60 g de agua y 60 g de dimetilformamida, se lavó dos veces, respectivamente con una solución de 50 g de agua y 50 g de metanol y a continuación con 40 ml de metanol, se secó con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 35,5 g (83,7 % d. t.) del compuesto del título.

Procedimiento C:

En 15,6 ml de sulfolano se suspendieron 11,7 g (36,0 mmol) del compuesto del ejemplo 9. Se calentó a 100 °C y a esta temperatura en el intervalo de 35 min se adicionó gota a gota una mezcla de 5,5 ml (39,6 mmol) de trietilamina y 27,7 g de la solución de sulfolano del procedimiento B del Ejemplo 10. Se enjuagó posteriormente con 2 ml de sulfolano y se agitó posteriormente a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 60 °C, se adicionaron gota a gota 90 ml de isopropanol, después en el intervalo de 15 min se enfrió a 0 °C – 5 °C y se agitó posteriormente durante 2,5 h. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó tres veces, respectivamente con 50 g de agua y 24 ml de isopropanol, se secó con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 14,2 g (85,9 % d. t.) del compuesto del título.

Ejemplo 12

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5,6-triamina



Procedimiento A:

35 En 1,82 l de DMF se cargaron 182,0 g (0,39 mol) del compuesto del ejemplo 11 y a continuación se adicionaron 4,2 g de paladio (al 5 % sobre carbón, humedecido al 50 % con agua). Se hidrogenó a 60 °C y a 6000 kPa de presión de hidrógeno con agitación durante toda una noche. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó posteriormente con 150 ml de DMF y después con 150 ml de metanol y se concentró a 60 °C – 70 °C hasta un peso de 425 g de residuo de destilación. El residuo se calentó a 75 °C – 80 °C, a esta temperatura se adicionaron gota a gota 300 ml de metanol y se agitó durante 15 min. Se enfrió en el intervalo de 1 h a TA, a continuación se adicionaron gota a gota 1290 ml de agua y se agitó durante toda una noche. El sólido se separó por filtración con

succión, se lavó dos veces respectivamente con 500 ml de agua, se secó con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 159,7 g del compuesto del título. El producto tiene un contenido de 73,7 % en peso y 12,4 % en peso de DMF (80,3 % d. t.) y se usó así en la etapa siguiente. Según la intensidad del lavado con agua, el contenido de DMF se encontraba en el intervalo del 10 – 17 % en peso.

5 Procedimiento B:

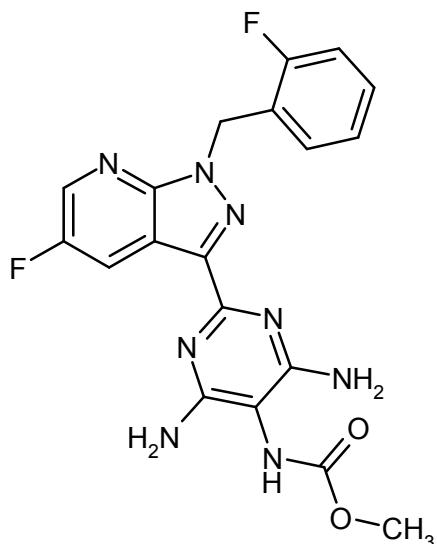
Se suspendieron 25,0 g del sólido que contiene DMF del procedimiento A en 220 ml de agua y se filtraron con succión por un filtro de vacío. Se lavó cuatro veces respectivamente con 100 ml de agua caliente a 95 °C en el filtro de vacío, se secó con succión y se secó en una cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 21,2 g del compuesto del título sin DMF.

10 EM (ESIpos): $m/z = 369$ ($M+H$)⁺

Para fines analíticos se purificó una muestra mediante filtración a través de gel de sílice: RMN-¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,04$ (s a, 2 H) 5,75 (s, 2 H) 5,86 (s a, 4 H) 7,10 - 7,26 (m, 3 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 8,61 - 8,64 (m, 1 H) 8,85 (dd, 1 H) ppm.

Ejemplo 13

15 {4,6-Diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo



Procedimiento A:

En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (77,0 % en peso, 8,36 mmol) del compuesto del ejemplo 12 a 35 °C y a continuación se adicionaron gota a gota 0,84 ml (10,87 mmol) de cloroformiato de metilo. Se agitó durante 20 h a 35 °C – 40 °C, se calentó a 50 °C y se adicionaron 9,5 ml de metanol. A continuación, se adicionaron gota a gota en el intervalo de 0,5 h 1,9 ml de trietilamina, se enjuagó posteriormente con 1,3 ml de metanol y se agitó durante 1 h a 50 °C. Despues, se enfrió la mezcla de reacción a TA, se agitó durante 1 h a TA, se separó por filtración con succión el sólido, se lavó tres veces respectivamente con 8 ml de etanol, se secó con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 3,4 g del producto en bruto. Se agitaron 3,0 g del producto

20 en bruto en 8 ml de DMSO durante 5 min, se adicionaron 13,0 ml de acetato de etilo y 50 mg de carbón activado y se calentó durante 15 min a reflujo (84 °C). La suspensión se filtró en caliente y el residuo del filtrado se lavó con 1,9 ml de acetato de etilo¹⁾. Se calentaron 60 ml de acetato de etilo y 16 ml de etanol a 60 °C, los filtrados combinados se adicionaron gota a gota y se agitó posteriormente durante 1,5 h a 60 °C. La suspensión se enfrió en el intervalo de 25 min a TA, se agitó posteriormente durante 1,5 h, se enfrió a 0 °C – 5 °C y se continuó agitando durante 1 h adicional. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces respectivamente con 6,4 ml de acetato de etilo, se secó con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 2,2 g (70,0 % d. t.) del compuesto del título.

EM (ESIpos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,62$ (s a, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (s a, 4H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,67 y 7,99 (2 s a, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (dd, 1H) ppm.

30 1) Según el procedimiento de preparación descrito se obtiene aquí el solvato de di-dimethylsulfóxido, y este se caracteriza en las Tablas 2 y 4 por medio de las reflexiones en el difractograma de rayos X y las bandas en el espectro IR.

El solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de fórmula (I) tiene la ventaja de permitir una filtración notoriamente mejor que la sustancia del estado de la técnica. Además, el procedimiento de preparación por medio del solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de fórmula (I) conduce a un grado de pureza muy elevado del compuesto de fórmula (I).

5 Procedimiento B:

En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (10,8 mmol) del compuesto del ejemplo 12 del procedimiento B a 35 °C y a continuación se adicionaron 1,1 ml (14,1 mmol) de cloroformiato de metilo. Se agitó durante 16,5 h a 35 °C – 40 °C, se enfrió a TA y se adicionaron 2,1 ml de agua con amoníaco (28 %). A continuación se adicionaron 4,2 ml de agua y se agitó durante 2,5 h. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces respectivamente con 5 ml de agua, se secó con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 4,4 g del producto en bruto.

10 Procedimiento C:

En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (10,8 mmol) del compuesto del ejemplo 12 del procedimiento B a 35 °C y a continuación se adicionaron gota a gota 1,1 ml (14,1 mmol) de cloroformiato de metilo. Se agitó durante 16,5 h a 35 °C – 40 °C y a 50 °C se adicionaron 9,5 ml de metanol. A continuación se adicionaron gota a gota 2,42 ml de trietilamina en 20 min y se enjuagó posteriormente con 1,3 ml de metanol y se agitó durante 1 h a 50 °C. Después se enfrió la mezcla de reacción a TA y se agitó durante 1 h a TA, se separó por filtración con succión el sólido, se lavó tres veces respectivamente con 8 ml de metanol, se secó con succión y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 4,3 g del producto en bruto.

20 Procedimiento D:

Se agitaron 6,9 g del producto en bruto en 18,4 ml de DMSO durante 5 min, se adicionaron 30,0 ml de acetato de etilo y 115 mg de carbón activado y se calentaron durante 15 min a reflujo (84 °C). La suspensión se filtró en caliente y el residuo del filtrado se lavó con 4,4 ml de acetato de etilo. Se calentaron 138 ml de acetato de etilo a 50 °C, los filtrados combinados se adicionaron gota a gota y se agitó posteriormente durante 1 h a 45 °C – 50 °C. La suspensión se enfrió en el intervalo de 1,5 h min a 0 °C – 5 °C y se agitó posteriormente durante 1 h. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó dos veces respectivamente con 14,8 ml de acetato de etilo y se secó ,con succión durante 1 h. Se obtuvieron 6,4 g del solvato de di-dimetilsulfóxido como producto húmedo¹⁾.

Procedimiento E:

30 Se agitaron 2,0 g de solvato de di-dimetilsulfóxido en 40 ml de acetato de etilo y 11,1 ml de etanol y se agitaron durante 17 h a temperatura de reflujo, se enfriaron a TA y se agitaron posteriormente durante 1 h. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó cuatro veces respectivamente con 1,4 ml de acetato de etilo y se secó en cabina de secado a vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 1,4 g del compuesto del título presente en el polimorfo I.

Procedimiento F:

35 Se agitaron 0,5 g del solvato de di-dimetilsulfóxido en 12,5 ml de disolvente durante 17 h a temperatura de reflujo, se enfriaron a TA y se agitaron posteriormente durante 1 h. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó con 2 ml de disolvente y se secó con succión durante 30 min. Se obtuvieron 0,3 g del compuesto del título presente en el polimorfo I.

Se usaron los siguientes disolventes:

- 40 1.) 9 ml de acetato de etilo / 3,5 ml de etanol / 0,3 ml de agua
 2.) 12,5 ml de isopropanol
 3.) 12,5 ml de isopropanol / 0,3 ml de agua
 4.) 12,5 ml de metanol
 5.) 12,5 ml de metanol / 0,3 ml de agua
 45 6.) 12,5 ml de acetonitrilo
 7.) 12,5 ml de acetona
 8.) 12,5 ml de tetrahidrofurano
 9.) 12,5 ml de metil-terc-butiléter

La Tabla 1 indica las reflexiones del difractograma de rayos X. La Tabla 3 muestra las bandas del espectro IR.

El compuesto (I) en el polimorfo cristalino I se caracteriza por una mayor estabilidad y especialmente porque es estable en el procedimiento de micronización y así no tiene lugar transformación ni recristalización alguna.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse según los procedimientos anteriormente descritos. En ese caso se obtiene el compuesto de fórmula (I) en un polimorfo cristalino que en adelante se denomina polimorfo I. El polimorfo I tiene un punto de fusión de 257 °C y un difractograma de rayos X característico, caracterizado por las reflexiones (2 theta) 5,9, 6,9, 16,2, 16,5, 24,1 y 24,7 y un espectro IR típico, caracterizado por los valores máximos de banda (en cm^{-1}) 1707, 1633, 1566, 1475, 1255 y 1223 (Tabla 1 y 3, Figura 1 y 5).

De manera sorprendentemente se han encontrado cuatro polimorfos adicionales, un monohidrato, un dihidrato, un solvato de DMF-agua y un solvato de di-dimetilsulfóxido y también un solvato de ácido triacético del compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) en el polimorfo II se funde a aprox. 253 °C, el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo III tiene un punto de fusión de aprox. 127 °C. El polimorfo IV del compuesto de fórmula I se funde a una temperatura de 246 °C, mientras que el polimorfo V tiene un punto de fusión de 234 °C. El monohidrato contiene aprox. un 4,1 % de agua, el dihidrato contiene un 7,8 % de agua, el solvato de DMF-agua contiene un 13,6 % de dimetilformamida y un 0,9 % de agua, el solvato de di-DMSO contiene un 26,8 % de dimetilsulfóxido y el solvato de ácido triacético contiene un 29,7 % de acetato. Todas las formas cristalinas indicadas muestran respectivamente un difractograma de rayos X y un espectro IR característicos (Tabla 2 y 3, Figura 1 - 4, 6 - 14).

Tabla 1: Difractometría de rayos X para polimorfos I a V

Reflexiones				
Polimorfo I [2 theta]	Polimorfo II [2 theta]	Polimorfo III [2 theta]	Polimorfo IV [2 theta]	Polimorfo V [2 theta]
5,9	4,9	6,2	6,2	3,2
6,9	7,3	6,8	8,7	5,1
8,3	9,7	8,7	12,4	5,4
10,4	9,9	9,8	15,8	6,4
10,5	10,8	12,4	18,1	6,6
11,3	14,3	15,8	18,6	10,2
11,6	14,9	17,5	19,2	10,7
11,9	15,6	18,1	19,6	11,8
12,2	16,5	18,6	20,2	12,8
14,5	18,1	19,1	20,9	13,2
14,7	18,3	19,6	21,8	15,2
15,1	19,6	20,1	22,3	15,5
16,2	21,0	21,0	23,1	15,7
16,5	21,8	21,9	23,7	16,3
20,0	22,4	22,8	24,2	17,0
21,9	23,1	23,7	26,0	17,7
22,7	23,7	24,5	26,5	17,9
23,5	27,1	25,3	29,2	19,6
24,1	28,1	25,7	31,3	22,1
24,7		26,8	33,8	22,8
25,4		27,5		23,5

(continuación)

Reflexiones

Polimorfo I [2 theta]	Polimorfo II [2 theta]	Polimorfo III [2 theta]	Polimorfo IV [2 theta]	Polimorfo V [2 theta]
25,7		28,2		24,4
26,6		29,6		26,3
28,0		30,9		27,9
30,2		31,3		28,3
		31,6		29,3
		32,8		30,3
		33,8		
		34,6		

Tabla 2: Difractometría de rayos X para hidratos y solvatos polimorfos

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF- agua [2 theta]	Solvato de di- DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
6,0	5,9	8,2	6,9	5,3
8,5	7,9	9,2	11,0	7,2
9,6	8,7	9,7	12,0	9,3
12,1	9,0	11,9	13,8	10,0
13,6	11,8	12,5	14,1	10,7
15,5	13,7	12,7	15,7	11,0
17,3	14,7	13,3	16,1	11,6
18,2	15,8	14,1	16,2	11,9
19,3	16,4	15,6	16,6	12,5
19,7	18,1	16,0	17,1	14,1
20,2	19,3	16,5	17,7	14,4
20,9	19,8	16,8	17,8	14,8
21,5	20,6	17,6	18,8	16,6
22,2	21,7	18,3	19,9	18,0
23,5	21,7	19,3	20,3	18,8
24,1	22,5	19,4	20,7	19,2
25,7	22,7	19,6	21,3	19,4
26,8	22,9	19,8	21,7	19,6

(continuación)

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF- agua [2 theta]	Solvato de di- DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
27,5	23,4	20,0	21,9	19,7
29,4	23,7	20,5	22,4	20,1
30,8	24,9	20,6	22,8	20,4
32,2	25,5	20,7	23,6	21,0
	26,0	21,0	24,1	21,6
	26,8	21,8	24,4	22,9
	27,1	22,2	25,2	23,5
	27,8	22,4	25,5	24,1
	28,9	22,8	25,9	24,4
	30,7	23,1	26,6	24,8
	31,3	23,6	26,9	25,5
	32,0	23,9	28,9	26,5
		24,8	29,9	26,8
		25,2	30,9	27,7
		25,6	33,2	31,5
		25,8	33,4	
		26,1	33,9	
		26,7		
		26,8		
		27,2		
		27,6		
		28,1		
		28,4		
		28,6		
		29,4		
		29,7		
		30,3		
		30,6		
		31,4		
		31,5		

(continuación)

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF- agua [2 theta]	Solvato de di- DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
		31,7		
		32,1		
		32,4		
		32,6		
		32,7		
		34,1		
		34,3		
		34,7		
		35,6		
		35,9		
		36,6		

Tabla 3: Espectros IR de polimorfos I a V

Valores máximos de banda				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Polimorfo IV [cm ⁻¹]	Polimorfo V [cm ⁻¹]
690	691	697	698	691
744	752	744	752	745
761	771	753	773	759
774	779	773	809	773
810	810	808	833	809
845	848	835	873	847
872	871	873	911	873
899	903	913	936	896
960	933	935	955	912
1059	958	954	1058	933
1072	1031	1034	1077	961
1112	1067	1059	1104	1033
1157	1082	1075	1161	1057
1208	1111	1103	1207	1083
1223	1202	1161	1225	1112

(continuación)

Valores máximos de banda

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Polimorfo IV [cm ⁻¹]	Polimorfo V [cm ⁻¹]
1255	1223	1206	1237	1152
1305	1249		1256	1207
1319	1264	1237	1277	1224
1353	1305	1253	1317	1255
1370	1349	1278	1356	1305
1435	1368	1319	1370	1318
1475	1436	1355	1425	1351
1566	1456	1370	1457	1371
1620	1480	1424	1472	1436
1633	1566	1437	1490	1478
1707	1620	1458	1496	1567
2956	1704	1476	1573	1628
3130	2953	1489	1585	1707
3277	3132	1570	1618	2956
3332	3278	1587	1691	3143
3385	3361	1619	3208	3277
3490	3488	1695	3290	3319
	3503	3203	3376	3452
		3315	3482	3492
		3379		
		3479		

Tabla 4: Espectros IR de los hidratos y solvatos

Valores máximos de banda				
Monohidrato [cm ⁻¹]	Dihidrato [cm ⁻¹]	Solvato de DMF- agua [cm ⁻¹]	Solvato de di- DMSO [cm ⁻¹]	Solvato de ácido acético [cm ⁻¹]
696	745	662	713	709
743	752	724	762	739
761	760	745	778	762
774	774	771	811	777
810	809	812	873	801

(continuación)

Valores máximos de banda

Monohidrato [cm ⁻¹]	Dihidrato [cm ⁻¹]	Solvato de DMF- agua [cm ⁻¹]	Solvato de di- DMSO [cm ⁻¹]	Solvato de ácido acético [cm ⁻¹]
834	835	846	902	835
873	874	867	953	872
912	913	896	1017	918
953	937	932	1041	941
1066	955	965	1078	955
1079	1032	1054	1111	1059
1104	1061	1072	1164	1099
1160	1080	1096	1210	1113
1176	1105	1117	1234	1167
1205	1160	1160	1281	1236
1222	1174	1209	1321	1252
1236	1206	1243	1364	1357
1249	1224	1304	1432	1423
1278	1236	1356	1457	1456
1356	1259	1389	1481	1492
1370	1309	1434	1521	1577
1423	1356	1481	1569	1601
1456	1371	1561	1628	1643
1474	1422	1624	1720	1702
1491	1473	1654	3144	3342
1575	1497	1729	3288	
1620	1575	3159	3423	
1669	1622	3404		
3294	1688	3498		
3331	3195			
3479	3304			
	3472			
	3676			

Figura 1: espectro IR del compuesto de fórmula (I) en polimorfos I, II y III**Figura 2: espectro IR del compuesto de fórmula (I) en polimorfos IV, V y como el solvato de ácido triacético****Figura 3: espectro IR del compuesto de fórmula (I) como el solvato de di-DMSO, solvato de DMF/agua y**

monohidrato

Figura 4: espectro IR del compuesto de fórmula (I) como el dihidrato

Figura 5: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en polimorfo I

Figura 6: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en polimorfo II

Figura 7: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en polimorfo III

Figura 8: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en polimorfo IV

Figura 9: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en polimorfo V

Figura 10: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) como el solvato de ácido triacético

Figura 11: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) como el solvato de di-DMSO

Figura 12: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) como el solvato de DMF-agua

Figura 13: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) como el monohidrato

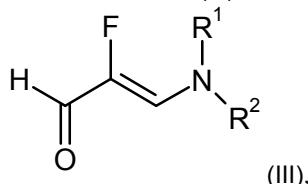
Figura 14: difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) como el dihidrato

5

10

REIVINDICACIONES

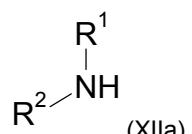
1. Procedimiento para la preparación de aldehídos de fórmula (III)



5 en la que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan

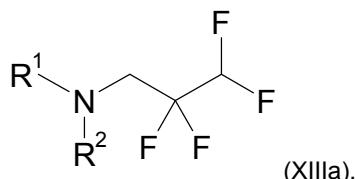


caracterizado porque se hace reaccionar anhídrido trifluorometanosulfónico con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIIa)

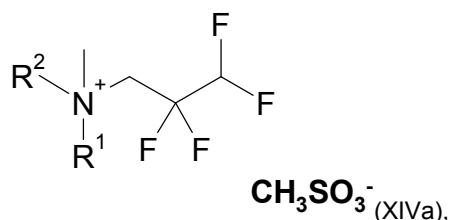


10

en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XIIIa)

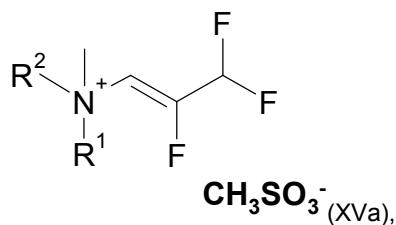


en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de fórmula (XIVa)



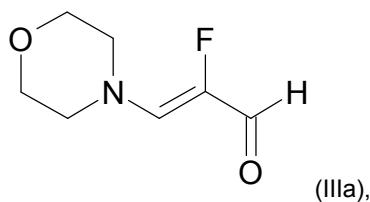
15

en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de fórmula (XVa)

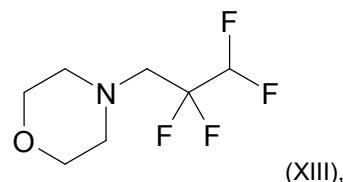


20 en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, y finalmente con un compuesto de fórmula (XIIa) para dar el compuesto de fórmula (III).

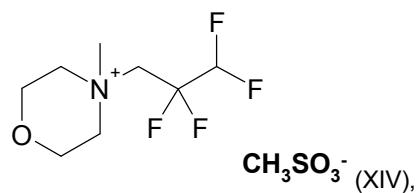
2. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula (IIIa)



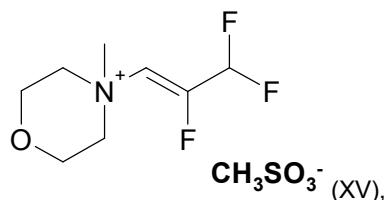
en el que se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico de fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de fórmula XI sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante de fórmula XII se hace reaccionar con morfolina para dar un compuesto de fórmula (XIII)



5 y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de fórmula (XIV)

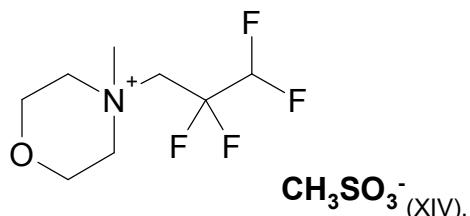


y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de fórmula (XV)



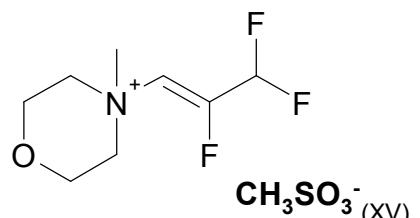
10 y finalmente con la adición de morfolina para dar el compuesto de fórmula (IIIa).

3. Compuesto de fórmula (XIV)



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (XV)



15

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.