

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 174**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/06** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 249/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2011 PCT/US2011/023965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11097602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2011 E 11740513 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2533640**

54 Título: **Procesos de síntesis de derivados de dihidropiridofalazinona**

30 Prioridad:

**08.02.2010 US 302457 P**

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

**23.03.2017**

73 Titular/es:

**MEDIVATION TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)  
525 Market Street, 36th Floor  
San Francisco, CA 94105, US**

72 Inventor/es:

**WANG, BING;  
CHU, DANIEL;  
LIU, YONGBO;  
JIANG, QUAN y  
LU, LEI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 606 174 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

Procesos de síntesis de derivados de dihidropiridofalazinona

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud desvela procesos mejorados para sintetizar derivados de dihidropiridofalazinona, tales como por ejemplo, 5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y sus estereoisómeros, que es un potente inhibidor de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), y nuevos compuestos intermedios de síntesis.

15 **Antecedentes de la invención**

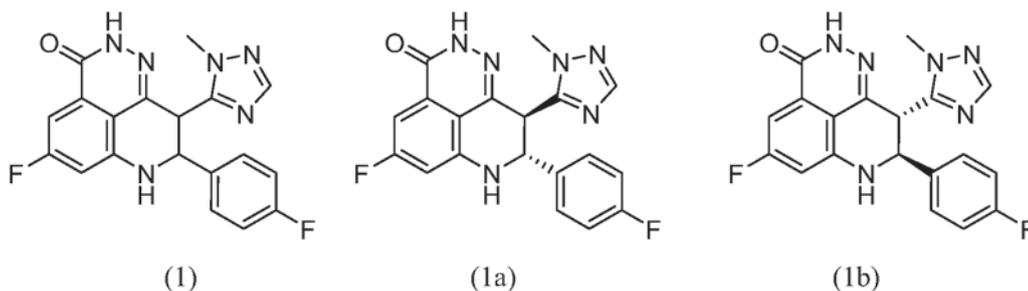
La familia de poli(ADP-ribosa)polimerasas (PARP) incluye aproximadamente 18 proteínas, todas las cuales presentan un cierto grado de homología en su dominio catalítico pero difieren en sus funciones celulares (Ame *et al.*, *BioEssays.*, 26(8), 882-893 (2004)). PARP-1 y PARP-2 son miembros singulares de la familia, en que sus actividades catalíticas son estimuladas por la aparición de roturas de la cadena de ADN.

Se ha implicado a la PARP en la señalización de daños del ADN a través de su capacidad de reconocer y unirse rápidamente a las roturas de cadena simple o doble del ADN (D'Amours, *et al.*, *Biochem. J.*, 342, 249-268 (1999)). Participa en una diversidad de funciones relacionadas con el ADN incluyendo la amplificación génica, la división celular, la diferenciación, la apoptosis, la reparación de escisión de bases del ADN, así como también tiene efectos sobre la longitud de los télómeros y la estabilidad cromosómica (d'Adda di Fagagna, *et al.*, *Nature Gen.*, 23(1), 76-80 (1999)).

Las síntesis de derivados de dihidropiridofalazinona se desvelan en los documentos US 2010/0035883 A1, WO 2010/017055 A2 y WO 2011/097334 A1. Sin embargo, las vías de síntesis desveladas en esos documentos presentan problemas de aumento a escala, entre otras cosas. En consecuencia, existe una necesidad de proporcionar vías de síntesis mejoradas para esta clase de compuestos y, en particular, para 5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona y sus estereoisómeros.

25 **Sumario de la invención**

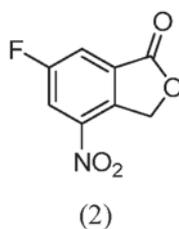
En el presente documento se proporcionan vías de síntesis mejoradas y nuevos intermedios que proporcionan procesos eficientes y susceptibles de modificación a escala para hacer 5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona, como se muestra en la fórmula (1), y sus compuestos enantiómeros, como se muestra en las fórmulas (1a) y (1b):



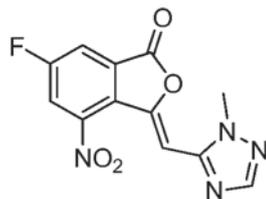
40 o sales de los mismos. En particular, el rendimiento global para las síntesis incluidas en el presente documento se ha mejorado respecto a la técnica.

En una primera realización, el método comprende las siguientes etapas:

45 Etapa a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2):



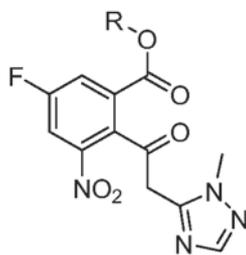
con 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído para producir un compuesto de fórmula (3):



(3)

5 o una sal del mismo;

Etapa b) tratar el compuesto de fórmula (3) con un alcohol de alquilo inferior, tal como, por ejemplo, HO-R, donde R = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metanol, para producir un compuesto de fórmula (4):

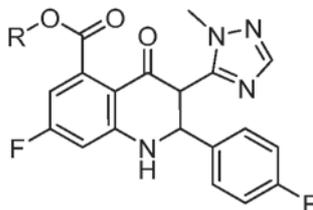


(4)

10

o una sal del mismo;

Etapa c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4), o una sal del mismo, con 4-fluorobenzaldehído en presencia de un reactivo reductor y un ácido o un ácido de Lewis para producir un compuesto de fórmula (5):



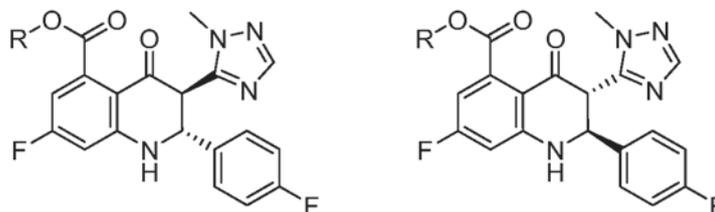
(5)

15

o una sal del mismo;

Etapa d) realizar una separación, por ejemplo, una separación por cromatografía quiral, del compuesto de fórmula (5) para proporcionar dos compuestos enantiómeros de fórmulas (6a) y (6b):

20



(6a)

(6b);

y

25 Etapa E) hacer reaccionar el enantiómero de fórmula (6a) o (6b) con hidrazina para obtener el enantiómero de fórmula (1a) o (1b).

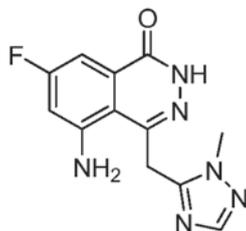
En una segunda realización, el enantiómero de fórmula (1a) o (1b) se prepara tratando primero el compuesto de fórmula (5) con hidrazina para proporcionar el racemato de fórmula (1) y después realizar una separación por cromatografía quiral para proporcionar los dos enantiómeros de fórmulas (1a) y (1b).

30

En una tercera realización, un método alternativo comprende las siguientes etapas:

Etapa a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo, con hidrato de hidrazina para producir un compuesto de fórmula (7):

5

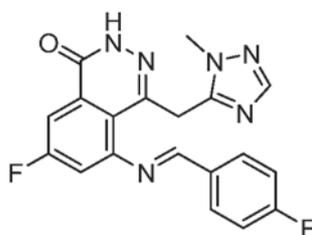


(7)

o una sal del mismo;

Etapa b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (7) con 4-fluorobenzaldehído en un disolvente inerte a temperatura elevada para producir un compuesto de fórmula (8):

10



(8)

o una sal del mismo;

Etapa c) tratar el compuesto de fórmula (8) con una base en un disolvente inerte para producir el compuesto de fórmula (1); y

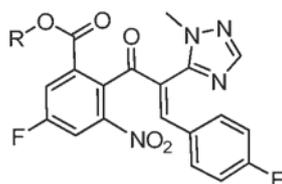
15

Etapa d) realizar la separación por cromatografía quiral del compuesto de fórmula (1) para proporcionar los dos enantiómeros de fórmulas (1a) y (1b).

En la cuarta realización, otro método alternativo más comprende las siguientes etapas:

20

Etapa a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (4) con 4-fluorobenzaldehído en presencia de una base, para producir un compuesto de fórmula (9):



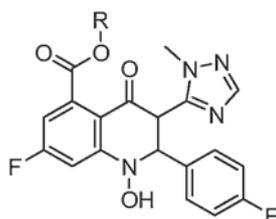
(9)

25

o una sal del mismo; en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo inferior).

Etapa b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (9) con un reactivo reductor para producir el compuesto de fórmula (5) o un compuesto de fórmula (10):

30



(10)

o una sal del mismo, en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Etapa c) reducir el compuesto de fórmula (10) con un reactivo reductor para producir el compuesto de fórmula (5);

5 Etapa d) realizar una separación por cromatografía quiral del compuesto de fórmula (5) para obtener los enantiómeros de fórmulas (6a) y (6b); y

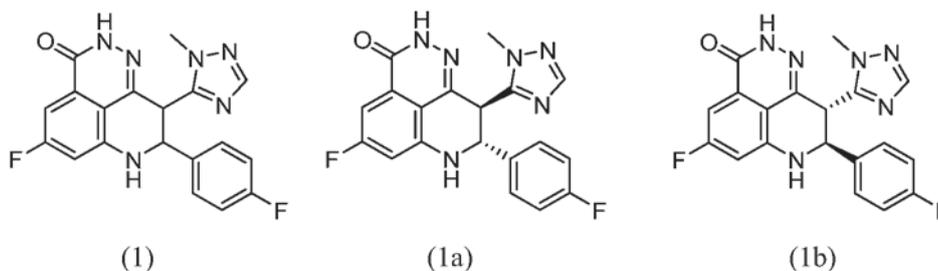
Etapa e) hacer reaccionar el enantiómero de fórmula (6a) o (6b) con hidrato de hidrazina para producir el enantiómero de fórmula (1a) o (1b).

10 En una quinta realización, otro método más comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (9) con hidrazina para producir el compuesto de fórmula (1) y separar a través de separación por cromatografía quiral para proporcionar los dos enantiómeros (1a) y (b).

### Descripción detallada de la invención

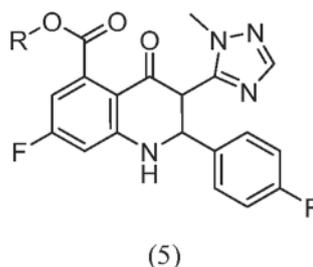
15 La PARP tiene un papel esencial en la facilitación de la reparación del ADN, el control de la transcripción del ARN, la mediación de la muerte celular y la regulación de la respuesta inmunitaria. Los inhibidores de PARP demuestran eficacia en numerosos modelos de enfermedad, particularmente en modelos de lesión por reperfusión de la isquemia, enfermedad inflamatoria, enfermedades degenerativas, protección frente a los efectos adversos anteriores de los compuestos citotóxicos y potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer. Los inhibidores de PARP son  
20 eficaces en la prevención de la lesión por reperfusión de la isquemia en modelos de infarto de miocardio, ictus, otro traumatismo nervioso, trasplante de órganos, así como la reperfusión del ojo, el riñón, el intestino y el músculo esquelético. Los inhibidores de PARP son eficaces en enfermedades inflamatorias tales como la artritis, la gota, la enfermedad inflamatoria intestinal, la inflamación del SNC tal como la EM y la encefalitis alérgica, la sepsis, el choque séptico, el choque hemorrágico, la fibrosis pulmonar y la uveítis. Los inhibidores de PARP también muestran  
25 beneficios en varios modelos de enfermedad degenerativa incluyendo la diabetes y la enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de PARP mejoran la toxicidad hepática posterior a la sobredosis de acetaminofeno, las toxicidades cardíaca y renal de la doxorubicina y los agentes antineoplásicos a base de platino, así como el daño en la piel secundario a las mostazas de azufre. En diversos modelos de cáncer, se demuestra que los inhibidores de PARP potencian la radioterapia y la quimioterapia mediante el aumento de la apoptosis de las células cancerosas, la  
30 limitación del crecimiento tumoral, la disminución de la metástasis y la prolongación de la supervivencia de los animales portadores de tumores.

35 En el presente documento se proporcionan procesos mejorados y nuevos intermedios para preparar derivados de dihidropiridofalazinona y, en particular, un compuesto de fórmula (1) o sus compuestos enantiómeros de fórmula (1a) y (1b):



o las sales de los mismos.

40 En una realización, en el presente documento se proporciona un proceso para hacer un compuesto de fórmula (1), que incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5):

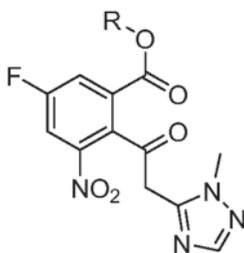


45 o una sal del mismo con monohidrato de hidrazina. En ciertas realizaciones, la reacción tiene lugar en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas.

En ciertas realizaciones, el disolvente inerte puede incluir agua; un alcohol, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, iso-butanol, terc-butanol o etilenglicol; un éter, tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano o dioxano; una amida, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida; un éster, tal como acetato de etilo, acetato de metilo o formiato de etilo; un hidrocarburo clorado, tal como diclorometano, cloroformo, dicloroetano o; un hidrocarburo, tal como hexano, heptano, benceno, tolueno o xileno; o un nitrilo, tal como acetonitrilo; o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el disolvente es un alcohol. En ciertas realizaciones, el disolvente es metanol o etanol.

En ciertas realizaciones, la temperatura de reacción puede ser cualquier valor o intervalo entre, e incluyendo, aproximadamente 0 °C a aproximadamente 140 °C. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C; de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C; de aproximadamente 0 a aproximadamente 120 °C; de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C; de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C; de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C; o a aproximadamente 25 °C; a aproximadamente 40 °C; a aproximadamente 50 °C; o a aproximadamente 60 °C.

En otra realización, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (5) o una sal del mismo, en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, el proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4):



(4)

o una sal del mismo con 4-fluorobenzaldehído en presencia de un ácido, o un ácido de Lewis, y un reactivo reductor en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas.

En ciertas realizaciones, el ácido puede ser un ácido inorgánico u orgánico apropiado. Los ácidos inorgánicos apropiados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. En otras realizaciones, pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados entre las clases de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, carboxílicos y sulfónicos. Los ejemplos de estos ácidos incluyen los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico, metilsulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, alcanforsulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluoroacético, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es HCl. En otras realizaciones, el ácido es un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el ácido orgánico es ácido acético. En ciertas realizaciones, el ácido orgánico es ácido trifluoroacético. En ciertas realizaciones, el ácido es ácido p-toluenosulfónico.

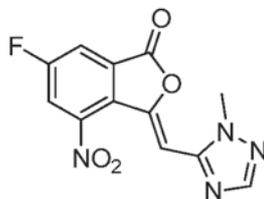
En ciertas realizaciones, el ácido de Lewis se selecciona entre el grupo que consiste en un triflato de metal, un haluro de metal, un perclorato de metal o un tetrafluoroborato de metal. Los ejemplos de triflatos de metal incluyen Li(OTf), Sn(OTf)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Bi(OTf)<sub>3</sub>, Ca(OTf)<sub>2</sub>, Al(OTf)<sub>3</sub>, Sm(OTf)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub> y Sc(OTf)<sub>3</sub>. Los ejemplos de haluros de metal incluyen CeCl<sub>3</sub>, WCl<sub>3</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, RuCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, SbCl<sub>3</sub>, CoCl<sub>2</sub>, CdCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, TaCl<sub>5</sub>, InCl<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, VCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, InBr<sub>3</sub>, MgBr<sub>2</sub>, Sml<sub>2</sub> y SmCl<sub>3</sub>. Los ejemplos de percloratos incluyen LiClO<sub>4</sub>, NaClO<sub>4</sub>, Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, el ácido de Lewis es AlCl<sub>3</sub>.

En ciertas realizaciones, el reactivo reductor se selecciona entre el grupo que consiste en borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, Fe en polvo, TiCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>2</sub>, hidrazina e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición. En ciertas realizaciones, el reactivo reductor es TiCl<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, el reactivo reductor es Fe en polvo. En ciertas realizaciones, el reactivo reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición. En ciertas realizaciones, el reactivo reductor es SnCl<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, el catalizador de metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en paladio, níquel y platino.

55

En otra realización, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (4) o una sal del mismo, en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, el proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3):



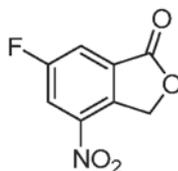
(3)

5

o una sal del mismo, con un alcohol, ya sea en presencia o en ausencia de un ácido a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas.

10 En ciertas realizaciones, el alcohol se selecciona entre el grupo que consiste en alcoholes de alquilo inferior, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, iso-butanol, terc-butanol. En ciertas realizaciones, el alcohol es metanol. En ciertas realizaciones, se usa ya sea un ácido inorgánico tal como HCl y un ácido orgánico tal como ácido acético o trifluoroacético. En ciertas realizaciones, se usa un ácido acético.

15 En otra realización, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (3). En ciertas realizaciones, el método incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2):



(2)

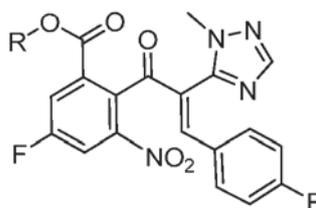
20 con 1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carbaldehído en presencia de una base y un agente eliminador de agua en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas.

25 En ciertas realizaciones, la base se selecciona entre ya sea una base inorgánica, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de potasio e hidruro de sodio; o una base orgánica, tal como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, lutidina, imidazol y piperidina. En ciertas realizaciones, la base es una base orgánica. En ciertas realizaciones, la base es una trietilamina.

30 En ciertas realizaciones, el eliminador de agua se selecciona entre el grupo que consiste en sulfato de sodio, sulfato de magnesio, tamices moleculares y anhídridos de ácido. En ciertas realizaciones, el eliminador de agua es un anhídrido acético.

En otra realización, en el presente documento se proporciona un método para hacer un compuesto de fórmula (5). El método comprende realizar una reacción de un compuesto de fórmula (9):

35



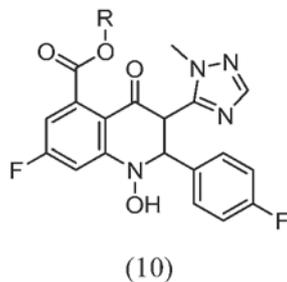
(9)

o una sal del mismo en presencia de un reactivo reductor en un disolvente inerte. En ciertas realizaciones, el reactivo reductor es Fe en polvo. En ciertas realizaciones, el reactivo reductor es un borohidruro de sodio.

40

En ciertas realizaciones, el reactivo reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición. En ciertas realizaciones, el catalizador de metal de transición es paladio sobre carbono.

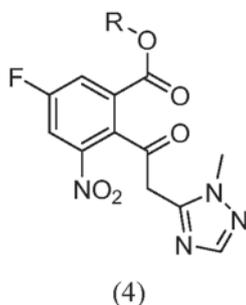
En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (9) se convierte en un compuesto de fórmula (10):



- 5 o una sal del mismo, en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En este caso, el compuesto de fórmula (10) se reduce adicionalmente con un reactivo reductor a un compuesto de fórmula (5).

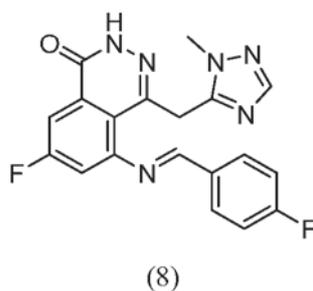
En otra realización, en el presente documento se proporciona un método para hacer un compuesto de fórmula (9). En ciertas realizaciones, el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4):

10



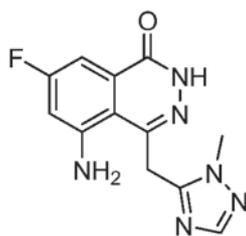
- o una sal del mismo, con 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído en un disolvente inerte en condiciones de deshidratación por condensación de aldol, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de una base seleccionada entre alcóxido de litio, alcóxido de sodio, diisopropilamina de litio, trietilamina, diisopropiletilamina, piperidina, pirrolidina y prolina a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 horas. En ciertas realizaciones, la base es una L-prolina y el disolvente inerte es una mezcla de metanol y diclorometano. En ciertas realizaciones, el disolvente es DMSO.

- 20 En otra realización, en el presente documento se proporciona un método alternativo de preparación de un compuesto de fórmula (1) que incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8):



- 25 o una sal del mismo con una base en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En ciertas realizaciones, la base es hidruro de sodio. En ciertas realizaciones, la base es carbonato de cesio y el disolvente es tetrahidrofurano. En ciertas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 °C.

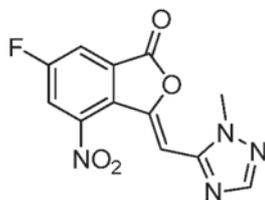
- 30 En otra realización, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (8) o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, el método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7):



(7)

5 o una sal del mismo con 4-fluorobenzaldehído en un disolvente inerte a de aproximadamente 0 a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas. En ciertas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo.

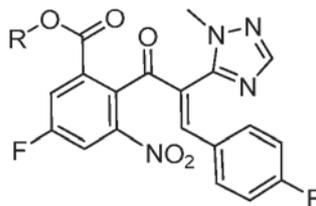
En otra realización, en el presente documento se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (7) o una sal del mismo que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3):



(3)

10 o una sal del mismo con un monohidrato de hidrazina en presencia de un ácido en un disolvente inerte a una temperatura de reacción de aproximadamente 0 a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas. En ciertas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano y el ácido es ácido acético.

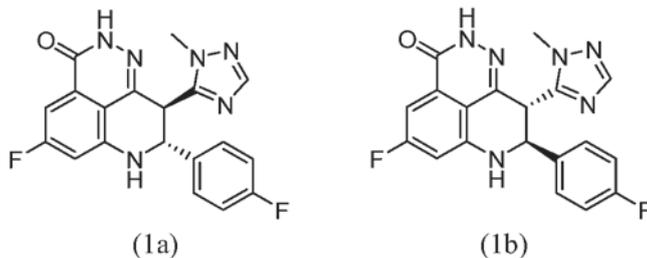
15 En otra realización, en el presente documento se proporciona un método alternativo de preparación de un compuesto de fórmula (1) que incluye realizar una reacción de un compuesto de fórmula (9):



(9)

20 o una sal del mismo, con monohidrato de hidrazina en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente a aproximadamente 48 horas. En ciertas realizaciones, el disolvente inerte es un alcohol. En ciertas realizaciones, el alcohol es metanol.

25 En otra realización, en el presente documento se proporciona un proceso de fabricación de un enantiómero de fórmula (1a) o (1b) que comprende realizar una resolución por cromatografía quiral de un compuesto de fórmula (1).



(1a)

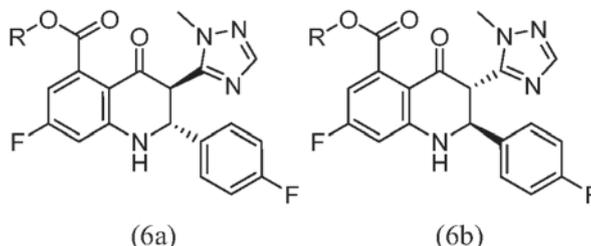
(1b)

30 En ciertas realizaciones, la resolución por cromatografía quiral comprende emplear HPLC preparativa, cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) preparativa o cromatografía de lecho móvil simulado (LMS) en una fase estacionaria quiral. En ciertas realizaciones, la resolución quiral se consigue mediante CFS usando CHIRALPAK® AD o columna

IA y CO<sub>2</sub>/MeOH o CO<sub>2</sub>/EtOH como fase móvil.

En el presente documento también se proporciona un proceso para hacer un enantiómero de fórmula (1a) o (1b) que comprende tratar un enantiómero de fórmula (6a) o (6b):

5



(6a)

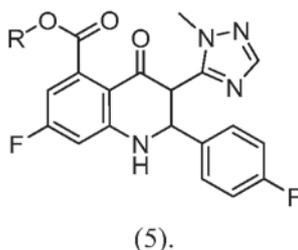
(6b)

10

con monohidrato de hidrazina, en las que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, la reacción tiene lugar en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En ciertas realizaciones, un disolvente inerte es un alcohol. En ciertas realizaciones, el disolvente es metanol o etanol.

En el presente documento también se proporciona un método para hacer un enantiómero de fórmula (6a) o (6b) que comprende la resolución de un compuesto de fórmula (5) usando resolución por cromatografía quiral:

15



(5).

20

En ciertas realizaciones, la resolución por cromatografía quiral de un compuesto de fórmula (5) comprende emplear HPLC preparativa, cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) preparativa o cromatografía de lecho móvil simulado (LMS) en una fase estacionaria quiral. En ciertas realizaciones, la resolución quiral se consigue mediante CFS usando una columna CHIRALPAK® IC y CO<sub>2</sub>/MeOH como fase móvil. En ciertas realizaciones, la resolución quiral se consigue mediante SMB usando una columna CHIRALPAK® IC y acetonitrilo como fase móvil.

### Ejemplos

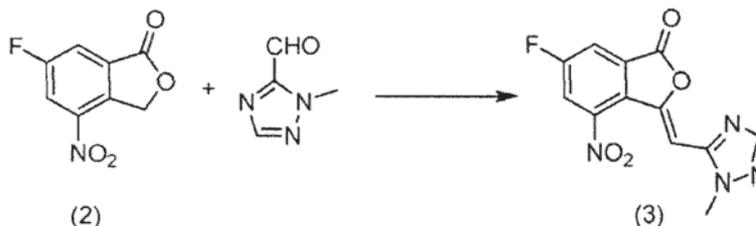
25

Los siguientes Ejemplos tienen por objeto ser una ilustración de las diversas realizaciones desveladas en el presente documento. En ciertas realizaciones, los compuestos se preparan mediante una diversidad de vías de síntesis. Estos ejemplos no tienen por objeto ser, ni deben interpretarse como, limitantes del alcance de la invención. AH

30

#### Ejemplo1

(Z)-6-Fluoro-3-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metileno)-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (3)



(2)

(3)

35

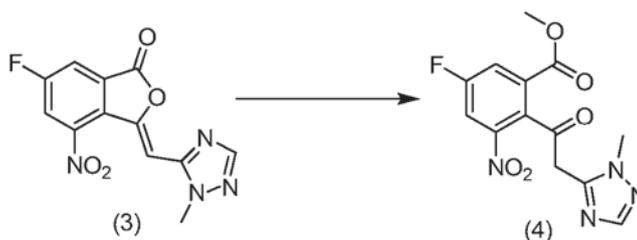
A un reactor de vidrio con camisa de 80 l equipado con un enfriador, un agitador mecánico, un termopar y entrada/salida de nitrógeno, a 15-25 °C, se le cargaron consecutivamente 2-metil-tetrahidrofurano anhidro (22,7 kg), 6-fluoro-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (2) (2,4 kg, 12,2 mol, 1,00 eq) y 2-metil-2*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (concentración del 49,6-52,6 % en diclorometano mediante CG, 3,59-3,38 kg, 16,0 mol, 1,31 eq). Después, se cargó trietilamina (1,50 kg, 14,8 mol, 1,21 eq.) en la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos. Se cargó anhídrido acético (9,09-9,10 kg, 89,0 89,1 mol, 7,30 eq) en la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente durante 20-30 minutos. La mezcla de reacción se calentó de temperatura ambiente a temperatura de reflujo (85-95 °C) durante 80-90 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante otros 70-90

40

minutos. La mezcla de reacción se monitorizó mediante HPLC, indicando que el compuesto se había reducido a  $\leq 5\%$ . La suspensión resultante se enfrió a 5-15 °C durante 150-250 minutos. La suspensión se envejeció a 5-15 °C durante otros 80-90 minutos. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con acetato de etilo (2 l, 3 veces). La torta húmeda se secó al vacío a 40-50 °C durante 8 horas para proporcionar 2,65-2,76 kg de (Z)-6-fluoro-3-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metileno)-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (3) en forma de un sólido de color amarillo (2,66 kg, rendimiento: 75,3 %, pureza: 98,6-98,8 % mediante HPLC). CL-EM (IEN) m/z: 291 (M+1)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,94 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40-8,42 (dd,  $J_1 = 6,4$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H), 8,58-8,61 (dd,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H).

## 10 Ejemplo 2

5-Fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4)



## 15 Ejemplo 2A

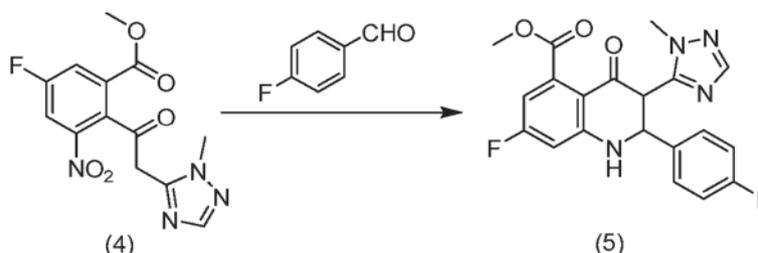
Se cargaron (Z)-6-fluoro-3-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metileno)-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (3) (177 g, 0,6 mol, 1,0 eq) y HCl (2 N en metanol, 3 l, 6 mol, 10 eq) en un matraz de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y entrada/salida de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se controló mediante HPLC, indicando que quedaba un 0,8 % de compuesto (3). La mezcla de reacción se concentró al vacío a 40 °C a sequedad y se obtuvo clorhidrato de 5-fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4) en forma de un sólido de color amarillo (201 g, rendimiento: 93,4 %). Se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (IEN) m/z: 323 (M+1)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,25-8,28 (dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 2,8$  Hz, 2H), 8,52-8,54 (dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 2,8$  Hz, 2H).

## Ejemplo 2B

A continuación se indica un procedimiento de tratamiento alternativo al ilustrado en el Ejemplo 2A. En lugar de evaporar la mezcla de reacción a sequedad, se condensó a 2 volúmenes, seguido de intercambio de disolvente con 12 volúmenes de THF y después 12 volúmenes de heptano. La mezcla en suspensión se concentró a 2 volúmenes y se filtró para proporcionar el producto. Como tal, 1,8 kilogramos de (Z)-6-fluoro-3-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metileno)-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-ona (3) proporcionaron 2,15 kilogramos (rendimiento del 96,4 %) del producto clorhidrato de 5-fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4).

## Ejemplo 3

7-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (5)



## Ejemplo 3A

A una suspensión de 5-fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4) (5 g, 15,5 mmol, 1 eq) y 4-fluorobenzaldehído (3,6 g, 29 mmol, 1,87 eq) en una mezcla de los disolventes tetrahidrofurano (30 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió cloruro de titanio (III) (solución al 20 % p/p en ácido clorhídrico 2 N) (80 ml, 6 eq) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 30-50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (160 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml, 3 veces) y NaHSO<sub>3</sub> acuoso

(100 ml, 3 veces), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a sequedad. Esto proporcionó un sólido en bruto, que se lavó con éter de petróleo (120 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,9 g, rendimiento: 95 %, pureza: 97 %). CL-EM (IEN) m/z: 399 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,58 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,16-4,19 (d,  $J_2 = 13,2$  Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 5,37-5,40 (d,  $J_2 = 13,2$  Hz, 1H), 6,47-6,53 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

#### Ejemplo 3B

A continuación se indica un procedimiento de tratamiento alternativo al ilustrado en el Ejemplo 3A. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (20 volúmenes, 4 veces) sin dilución con agua. El producto se aisló mediante intercambio de disolvente de acetato de isopropilo con heptanos seguido de resuspensión con MTBE y filtración. Como tal, 3 kilogramos de 5-fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4) proporcionaron 2,822 kilogramos del compuesto del título (5) (rendimiento del 81 %).

#### Ejemplo 3C

A una solución agitada de 5-fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4) (580 mg, 2<sup>o</sup>mmol) y 4-fluorobenzaldehído (488 mg, 4<sup>o</sup>mmol) en metanol (0,75 ml) y tetrahidrofurano (4,5 ml) se le añadió una solución de HCl concentrado (al 37 % p/p, 6 ml), después se añadió Fe en polvo reductor (672 mg, 12<sup>o</sup>mmol) lentamente al sistema de reacción. Después de que la adición se completara, la mezcla resultante se calentó a 60 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas. Después de la desaparición del material de partida (4) como se controló mediante CL-EM, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La fase orgánica combinada se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (5) en forma de un sólido de color amarillo pálido (300 mg, rendimiento del 40 %). CL-EM (IEN) m/z: 399 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,58 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,50 (dd, 2H), 6,99 (dd, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,80 (s, 1H).

#### Ejemplo 3D

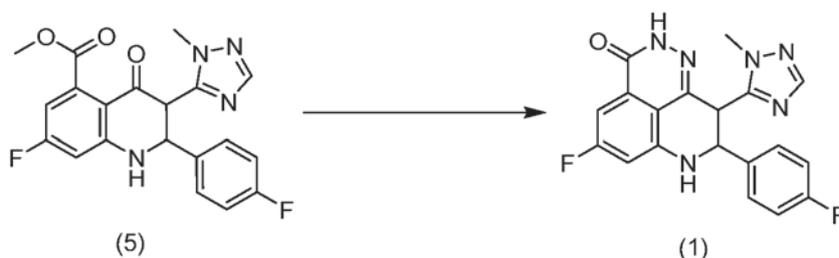
A una solución agitada de 5-fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4) (580 mg, 2<sup>o</sup>mmol) y 4-fluorobenzaldehído (488 mg, 4<sup>o</sup>mmol) en metanol (0,75 ml) y tetrahidrofurano (4,5 ml) se le añadieron  $\text{SnCl}_2$  (2,28 g, 12<sup>o</sup>mmol) y HCl concentrado (p/p 37 %, 6 ml), la mezcla resultante se hizo reaccionar a 45 °C durante 3 horas, hasta que la CL-EM indicó la desaparición del material de partida (4) y una formación de aproximadamente el 50 % del producto. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La fase orgánica combinada se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (5) en forma de un sólido de color amarillo pálido (10 mg, rendimiento del 1,3 %). CL-EM (IEN) m/z: 399 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,58 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,50 (dd, 2H), 6,99 (dd, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,80 (s, 1H).

#### Ejemplo 3E

Una solución de 5-fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4) (580 mg, 2<sup>o</sup>mmol) y 4-fluorobenzaldehído (488 mg, 4<sup>o</sup>mmol) en metanol (20 ml) y ácido acético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en atmósfera de hidrógeno (10 kPa) en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C al 10 % (212 mg, 0,2<sup>o</sup>mmol). Después de que la reacción se completara, el catalizador se retiró mediante filtración a través de un lecho de Celite, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (5) en forma de un sólido de color amarillo pálido (63 mg, rendimiento del 8 %). CL-EM (IEN) m/z: 399 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3,56 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,02 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H).

#### Ejemplo 4

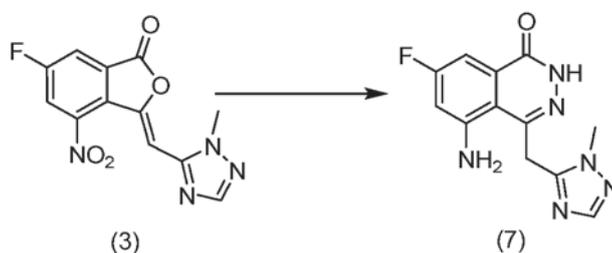
5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (1)



Se cargaron 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxilato de metilo (5) (150 g, 0,38 mol, 1,0 eq) y metanol (1,7 l) en un matraz de 3 bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y entrada/salida de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió hidrato de hidrazina (pureza del 85 %, 78,1 g, 1,33 mol, 3,5 eq) gota a gota a la mezcla de reacción anterior en 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se controló mediante HPLC, mostrando aproximadamente el 2 % de compuesto (5) restante. La suspensión obtenida se filtró. La torta húmeda se suspendió en metanol (2 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión anterior se filtró y la torta húmeda se lavó con metanol (0,5 l). La torta húmeda se secó al vacío a 45-55 °C durante 12 horas. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (112 g, rendimiento: 78,1 %, pureza: 95,98 % mediante HPLC). CL-EM (IEN) m/z: 381 (M+1)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 3,66 (s, 3H), 4,97-5,04 (m, 2H), 6,91-6,94 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4, *J*<sub>2</sub> = 11,2 Hz, 1H), 7,06-7,09 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 5

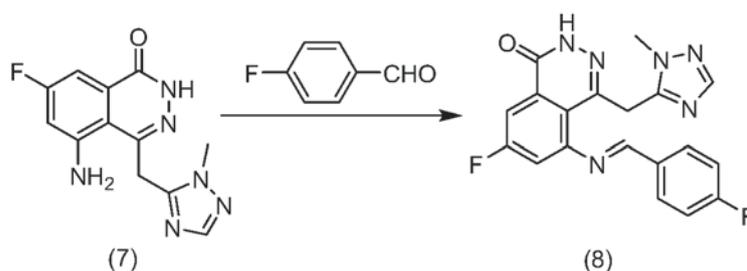
5-Amino-7-fluoro-4-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona



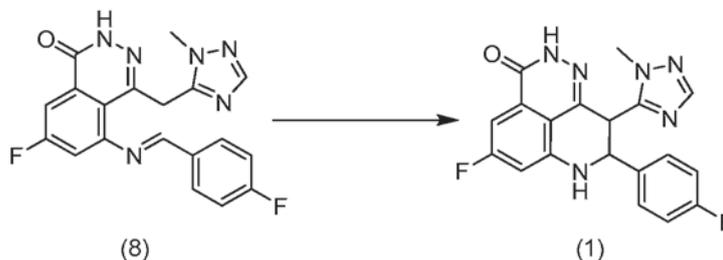
A una solución de 6-fluoro-3-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metileno)-4-nitroiso-benzofuran-1(3*H*)-ona (3) (4,0 g, 135<sup>o</sup>mmol) en THF (100 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (85 %) (6 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas, después se añadió ácido acético (6 ml) y la mezcla se calentó y se mantuvo a 60 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g, rendimiento del 42 %). CL-EM (IEN) m/z: 275 (M+1)<sup>+</sup>.

### 30 Ejemplo 6

(E)-7-Fluoro-5-(4-fluorobencilidenamino)-4-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona



A una suspensión de 5-amino-7-fluoro-4-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (7) (1,6 g, 5,8<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió 4-fluorobenzaldehído (2,2 g, 17,5<sup>o</sup>mmol). La mezcla se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. El precipitado se filtró y se lavó con una mezcla de disolventes (acetato de etilo/hexano, 1:1, 10 ml). Después de secarse al vacío, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, rendimiento del 52 %). CL-EM (IEN) m/z: 381 (M+1)<sup>+</sup>.

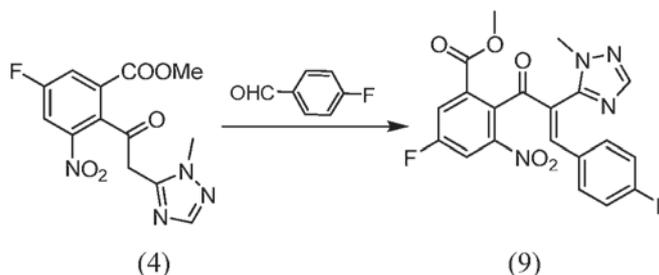
**Ejemplo 7**5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (1)

5

A una suspensión de (*E*)-7-fluoro-5-(4-fluorobencilidenamino)-4-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil)ftalazin-1(2*H*)-ona (8) (2,0 g, 5,3<sup>o</sup>mmol) en THF (80 ml) se le añadió carbonato de cesio (3,4 g, 10,6<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, rendimiento 80 %). CL-EM (IEN) m/z: 381 (M+1)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 3,66 (s, 3H), 4,97-5,04 (m, 2H), 6,91-6,94 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4, *J*<sub>2</sub> = 11,2 Hz 1H), 7,06-7,09 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4, *J*<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

10

15

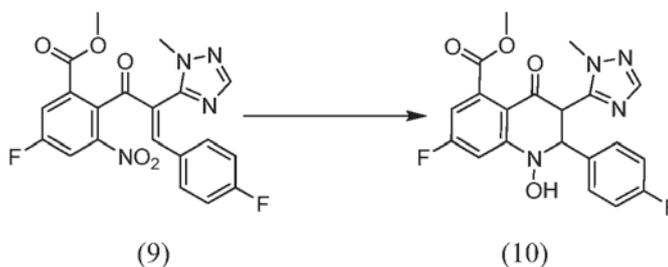
**Ejemplo 8**5-Fluoro-2-(3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acriloil)-3-nitrobenzoato de (*E*)-metilo (9)

20

A una solución agitada de 5-fluoro-2-(2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acetil)-3-nitrobenzoato de metilo (4) (580 mg, 2<sup>o</sup>mmol) y 4-fluorobenzaldehído (488 mg, 4<sup>o</sup>mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadió L-prolina (230 mg, 2<sup>o</sup>mmol). La mezcla resultante se mantuvo con agitación a 45 °C durante 48 horas. Después, el sistema de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml, 3 veces), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3) para proporcionar el compuesto del título (9) en forma de una espuma de color amarillo pálido (340 mg, rendimiento del 40 %). CL-EM (IEN) m/z: 429 (M+1)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 3,56 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,02 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H).

25

30

**Ejemplo 9**7-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (10)

35

A una solución de 5-fluoro-2-(3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acriloil)-3-nitrobenzoato de (*E*)-metilo (9) (200 mg, 0,467<sup>o</sup>mmol) en metanol (20 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (24 mg). Después de la adición, la mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después, el sistema de reacción se filtró y

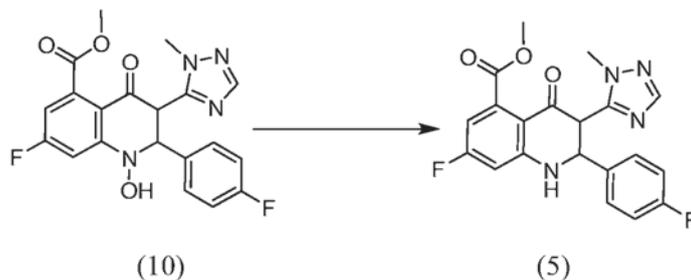
40

se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (10) (110 mg, rendimiento del 57 %) en forma de una espuma de color blanquecino. CL-EM (IEN) m/z: 415 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 3,53 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,08 (d, 2H), 5,27 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,08 (dd, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,77 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

5

**Ejemplo 10**

7-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (5)



10

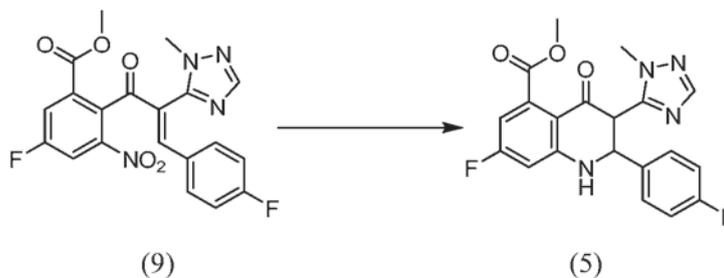
A una solución agitada de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (10) (41,4 mg, 0,1<sup>o</sup>mmol) en metanol (5 ml) se le añadió solución concentrada de HCl (al 37 % p/p, 1 ml) y Fe en polvo reductor (56 mg, 1<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la desaparición del compuesto (10) como se controló mediante CL-EM, el sistema de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (5) en forma de un sólido de color amarillo pálido (12 mg, rendimiento del 30 %). CL-EM (IEN) m/z: 399 (M+1)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,58 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,50 (dd, 2H), 6,99 (dd, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,80 (s, 1H).

15

20

**Ejemplo 11**

25 7-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de metilo (5)



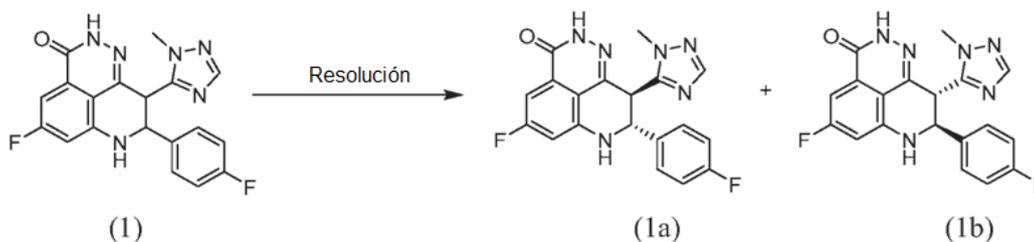
30

A una solución de 5-fluoro-2-(3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)acrililoil)-3-nitrobenzoato de (*E*)-metilo (9) (214 mg, 0,5<sup>o</sup>mmol) en metanol (5 ml) se le añadió una solución concentrada de HCl (al 37 % p/p, 1 ml), después se añadió Fe en polvo reductor (140 mg, 2,5<sup>o</sup>mmol) lentamente al sistema de reacción. Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró, se concentró, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (5) (30 mg, rendimiento del 15 %) en forma de una espuma de color blanquecino. CL-EM (IEN) m/z: 399 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 3,56 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,02 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H).

35

**Ejemplo 12**

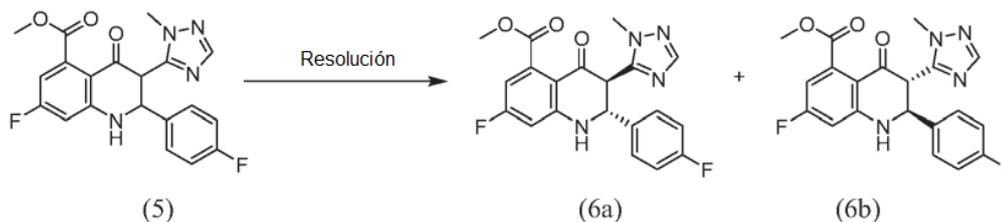
(8*R*,9*S*)-5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (1a) y (8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (1b)



Una resolución quiral de 5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (1) (52,5 g) se realizó en una unidad de cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) usando una columna CHIRALPAK® IA y CO<sub>2</sub>/metanol/dietilamina (80/30/0,1) como fase móvil. Esto proporcionó dos enantiómeros con tiempos de retención de 7,9 minutos (23,6 g, recuperación del 90 %, > 98 % de ee) y 9,5 minutos (20,4 g, recuperación del 78 %, > 98 % de ee) como se analizó con una columna CHIRALPAK® IA 0,46°cm x 15°cm y CO<sub>2</sub>/metanol/dietilamina (80/30/0,1) como fase móvil a un caudal de 2 g/minuto.

**Ejemplo 13**

7-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de (2*R*,3*R*)-metilo (6a) y 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo (6b)

**Ejemplo 13A**

La resolución quiral del compuesto (5) se realizó en una unidad de CFS con una columna CHIRALPAK®IC de 3°cm (D.I.) x 25°cm, 5°µm, usando CO<sub>2</sub>/MeOH (80/20) como fase móvil a un caudal de 65 g/minuto mientras se mantiene la temperatura de la columna a 35 °C y con una longitud de onda de UV de detección de 254 nm. Como tal, se resolvió un racemato del compuesto (5) (5 g) en solución de metanol, que dio como resultado dos enantiómeros con un tiempo de retención de 2,35 minutos (2,2 g, recuperación del 88 %, >98 % de ee) y 4,25 minutos (2,3 g, recuperación del 92 %, >98 % de ee), respectivamente, cuando se analizaron usando una columna CHIRALPAK®IC de 0,46°cm x 15°cm y CO<sub>2</sub>/MeOH (80/20) como fase móvil a un caudal de 2 ml/minuto.

**Ejemplo 13B**

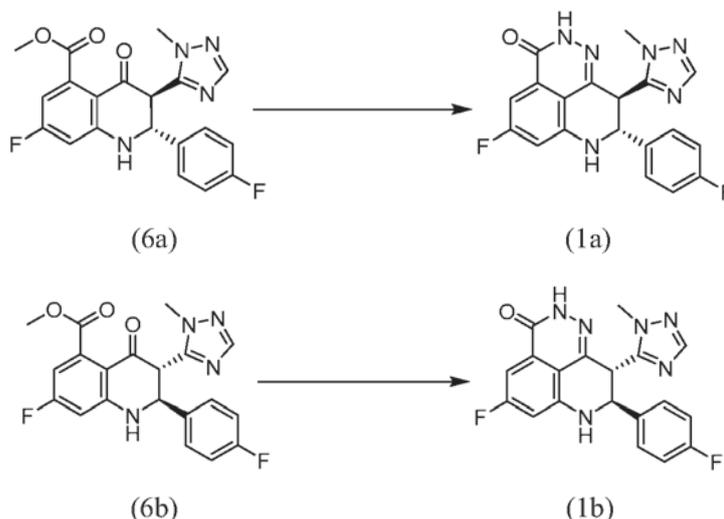
La resolución quiral del compuesto (5) se realizó en una unidad de CFS con una columna CHIRALPAK®IC (ID) de 5°cm (D.I.) x 25°cm, 5°µm, usando CO<sub>2</sub>/MeOH (75/25) como fase móvil a un caudal de 200 ml/minuto mientras se mantenía la temperatura de la columna a 40 °C y con una longitud de onda de UV de detección de 255 nm. Como tal, se resolvió un racemato del compuesto (5) (1,25 kg) en solución de metanol, que dio como resultado dos enantiómeros en un rendimiento de aproximadamente el 83 % y una pureza del 97,4 %.

**Ejemplo 13C**

Como alternativa, la separación también puede conseguirse en una unidad de lecho móvil simulado (LMS) con una columna CHIRALPAK®IC y acetonitrilo como fase móvil. Los tiempos de retención de los dos enantiómeros son 3,3 y 4,1 minutos, respectivamente. En ciertas realizaciones, la productividad puede ser mayor de 6 kg de alimentación/día/kg de SQP.

**Ejemplo 14**

(8*R*,9*S*)-5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (1a) y (8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-dihidro-2*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazin-3(7*H*)-ona (1b)



10

**Ejemplo 14A**

A una solución de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de (2*R*,3*R*)-metilo (6a) o 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo (6b) (400 mg, 1,0<sup>o</sup>mmol) en etanol (8,0 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (85 %, 2,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la solución resultante se concentró a un volumen de 2 ml y se filtró, y la torta resultante se lavó con etanol (1 ml). Después de secarse al vacío a 50 °C, esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (209 mg, rendimiento del 55 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 381 (M+)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm): 3,681 (s, 3H), 4,99-5,06 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,16-7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

**Ejemplo 14B**

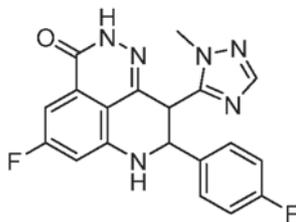
A una solución de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de (2*R*,3*R*)-metilo (6a) o 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo (6b) (446 g) en acetonitrilo. (10 volúmenes) se le añadió monohidrato de hidrazina (2,9 eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la solución resultante se concentró a un volumen de 2 ml y se filtró. El producto en bruto se volvió a suspender con agua (3-5 volúmenes) a 15-16 °C. Después de secarse al vacío a 50 °C, esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (329 g, rendimiento del 77 %, pureza del 99,93 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 381 (M+)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 3,681 (s, 3H), 4,99-5,06 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,16-7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de un compuesto de fórmula (1):



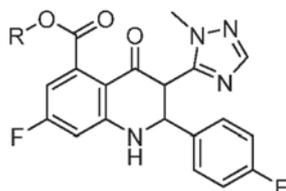
(1),

5

o una sal del mismo, comprendiendo el método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5),

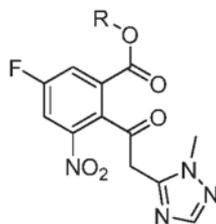
10



(5),

o una sal del mismo, con monohidrato de hidrazina; en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el compuesto de fórmula (5), o la sal del mismo, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (4):

15



(4),

o una sal del mismo, con 4-fluorobenzaldehído en presencia de un reactivo reductor y un ácido o un ácido de Lewis; en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20

2. El método de la reivindicación 1, en el que el reactivo reductor es

- a) un haluro de metal, opcionalmente donde el haluro de metal es TiCl<sub>3</sub> o SnCl<sub>2</sub>; o
- b) Fe en polvo; o
- c) hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, opcionalmente en el que el catalizador de metal se selecciona entre el grupo que consiste en paladio, níquel y platino; o
- d) MCNBH<sub>3</sub>, donde M se selecciona entre el grupo que consiste en Li, Na, K y Bu<sub>4</sub>N.

25

3. El método de la reivindicación 1, en el que el ácido es un ácido inorgánico seleccionado entre el grupo que consiste en HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

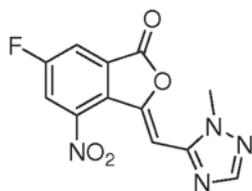
30

4. El método de la reivindicación 1, a) en el que el ácido es un ácido orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido metilsulfónico; o b) en el que el ácido de Lewis se selecciona entre el grupo que consiste en AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub> y ZnCl<sub>2</sub>.

35

5. El método de la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (4), o la sal del mismo, se prepara mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (3):

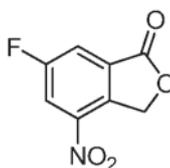
40



(3),

o una sal del mismo, con R-OH en presencia de un ácido; en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo; y el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en HCl, ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (3), o la sal del mismo, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2):

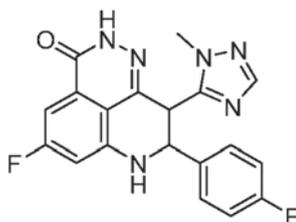


(2)

con 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehído en una condición de condensación.

7. El método de la reivindicación 6, en el que la condición de condensación comprende el uso de una base en presencia de un eliminador de agua a una temperatura de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 °C; opcionalmente donde la base es trietilamina y el eliminador de agua es anhídrido acético.

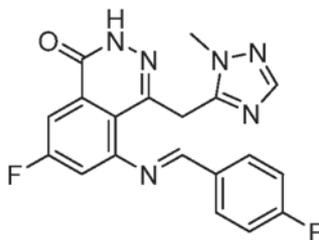
8. Un método de fabricación de un compuesto de fórmula (1):



(1),

o una sal del mismo, comprendiendo el método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8):



(8),

o una sal del mismo, con una base.

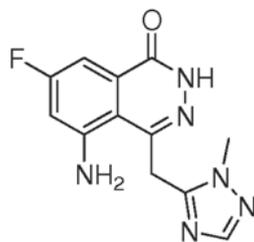
9. El método de la reivindicación 8, en el que la base es un carbonato de metal o un hidruro de metal

a) opcionalmente donde el carbonato de metal se selecciona entre el grupo que consiste en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; o

b) opcionalmente donde el hidruro de metal es NaH o KH.

5 10. El método de la reivindicación 8, en el que el compuesto (8), o la sal del mismo, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (7):

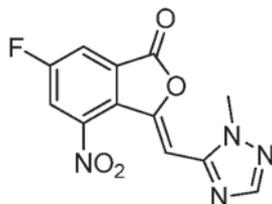


(7),

o una sal del mismo, con 4-fluorobenzaldehído.

10

11. El método de la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula (7), o una sal del mismo, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (3):



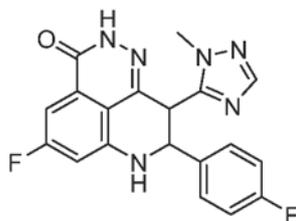
(3),

15

o una sal del mismo, con monohidrato de hidrazina en presencia de un ácido; opcionalmente donde el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido trifluoroacético, HCl y ácido *p*-toluenosulfónico.

20

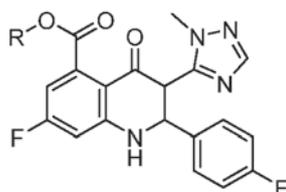
12. Un método de fabricación de un compuesto de fórmula (1):



(1),

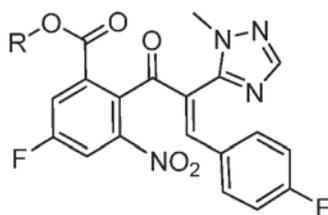
o una sal del mismo, comprendiendo el método:

25 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5),



(5),

30 o una sal del mismo, con monohidrato de hidrazina; en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en el que el compuesto de fórmula (5), o la sal del mismo, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (9):



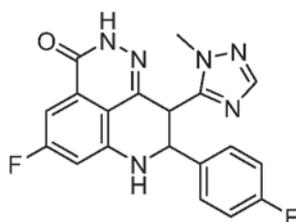
(9),

5 o una sal del mismo, con un reactivo reductor en un disolvente inerte a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 140 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas; en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

13. El método de la reivindicación 12, en el que el reactivo reductor es

- 10 a) un borohidruro de metal, opcionalmente donde el borohidruro de metal es NaBH<sub>4</sub> o NaCNBH<sub>3</sub>; o  
 b) Fe en polvo; o  
 c) TiCl<sub>3</sub> o SnCl<sub>2</sub>; o  
 d) hidrógeno en presencia de un metal de transición, opcionalmente donde el metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en paladio, níquel y platino.

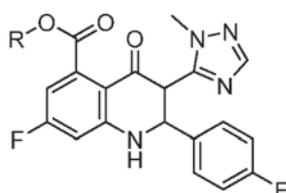
15 14. Un método de fabricación de un compuesto de fórmula (1):



(1),

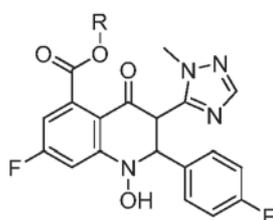
20 o una sal del mismo, comprendiendo el método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5),



(5),

25 o una sal del mismo, con monohidrato de hidrazina; en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en el que el compuesto de fórmula (5), o la sal del mismo, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (10):



(10),

30 o una sal del mismo, con un reactivo reductor; en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15. El método de la reivindicación 14, en el que el reactivo reductor es

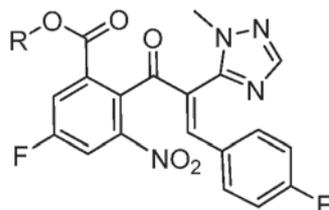
a) Fe en polvo; o

b) un borohidruro de metal, opcionalmente el borohidruro de metal es NaBH<sub>4</sub>; o

5 c) hidrógeno en presencia de un metal de transición, opcionalmente donde el metal de transición se selecciona entre el grupo que consiste en paladio, níquel y platino.

16. El método de la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula (10), o la sal del mismo, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (9):

10

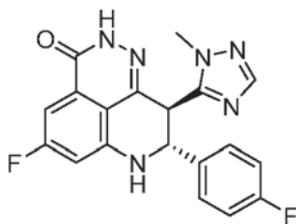


(9),

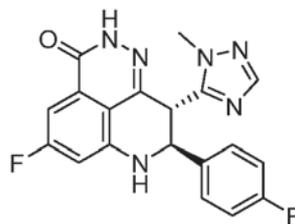
o una sal del mismo, con un reactivo reductor; en la que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15 17. El método de la reivindicación 16, en el que el reactivo reductor es hidrógeno a presión atmosférica a temperatura ambiente.

18. Un método de fabricación de un compuesto de fórmula (1a) o (1b):



(1a)



(1b),

20

o una sal del mismo, que comprende la resolución por cromatografía quiral de un compuesto de fórmula (1):



(1),

25

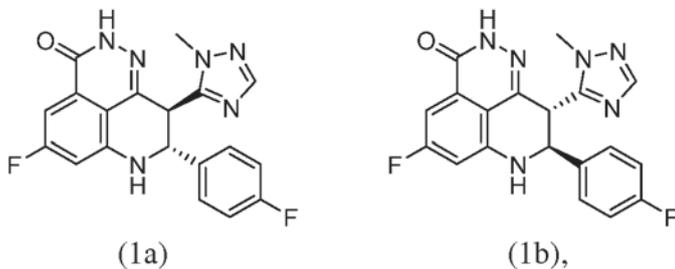
en el que la resolución quiral se consigue con una unidad de cromatografía de fluidos supercríticos (CFS);

y que comprende adicionalmente el uso de una fase estacionaria quiral, donde la fase estacionaria quiral es una columna CHIRALPAK<sup>®</sup>, donde la columna CHIRALPAK<sup>®</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en las columnas AD, OJ y OD; y que opcionalmente comprende, adicionalmente, el uso de una fase móvil, en el que la fase móvil

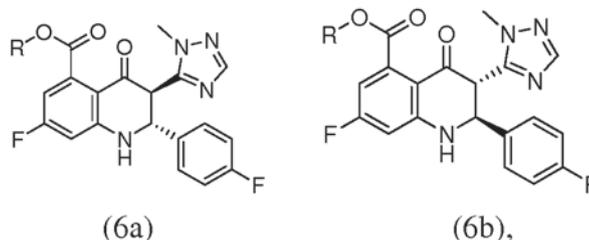
30

comprende CO<sub>2</sub> y un alcohol, en el que el alcohol es MeOH o EtOH.

19. Un método de fabricación de un compuesto de fórmula (1a) o (1b):



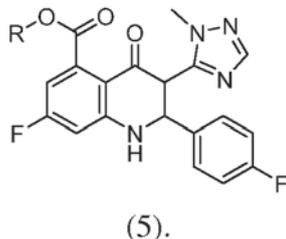
5 o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (6a) o (6b):



o una sal del mismo, con monohidrato de hidrazina en un alcohol; en las que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10

20. El método de la reivindicación 19, en el que el compuesto de fórmula (6a) o (6b) se prepara realizando una resolución por cromatografía quiral de un compuesto de fórmula (5):



15

21. El método de la reivindicación 19, en el que la resolución quiral se consigue con una unidad de cromatografía de fluidos supercríticos (CFS)

20

- a) que opcionalmente comprende, adicionalmente, el uso de una fase estacionaria quiral, en el que la fase estacionaria quiral es una columna CHIRALPAK<sup>®</sup>, opcionalmente donde la columna CHIRALPAK<sup>®</sup> es una columna IC o AY; o  
 b) que opcionalmente comprende, adicionalmente, el uso de una fase móvil, en el que la fase móvil comprende CO<sub>2</sub> y MeOH.

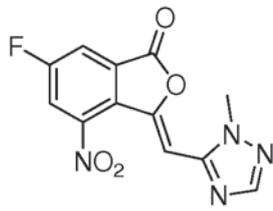
25

22. El método de la reivindicación 19, en el que la resolución quiral se consigue con una unidad de cromatografía de lecho móvil simulado (LMS)

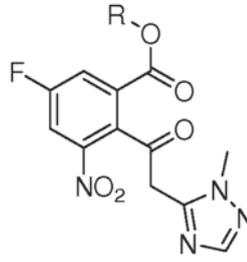
30

- a) que opcionalmente comprende, adicionalmente, el uso de una fase estacionaria quiral, en el que la fase estacionaria quiral es una columna CHIRALPAK<sup>®</sup>, opcionalmente donde la columna CHIRALPAK<sup>®</sup> es una columna IC; o  
 b) que opcionalmente comprende, adicionalmente, el uso de una fase móvil, en el que la fase móvil es acetonitrilo.

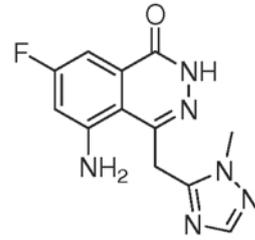
23. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



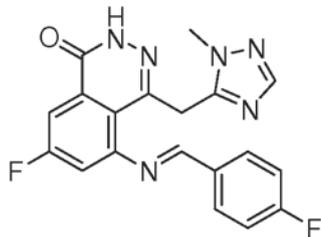
(A)



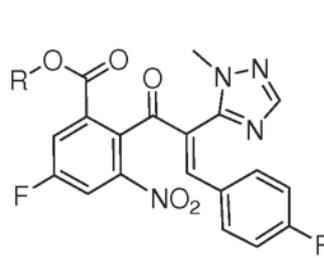
(B)



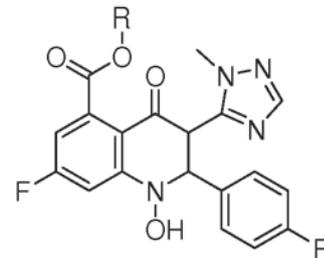
(C)



(D)



(E)



(F);

5

en los que R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.