

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 860**

51 Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

C07C 43/29 (2006.01)

C07C 49/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2013 PCT/US2013/053295**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14022707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2013 E 13748229 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2880017**

54 Título: **Proceso e intermedios para preparar inhibidores de la integrasa**

30 Prioridad:

03.08.2012 US 201261679475 P

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

17.04.2017

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**PCION, DOMINIKA;
TOMASI, CARRIE;
WHITCOMB, MARK, CHARLES;
DOWDY, ERIC, D.;
FU, WENYI y
MACLEOD, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 608 860 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).

Proceso e intermedios para preparar inhibidores de la integrasa**DESCRIPCIÓN**

5

Antecedentes de la invención

La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2004/046115 proporciona determinados compuestos de 4-oxoquinolona que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH. Se ha notificado que los compuestos son útiles como agentes anti-VIH.

10

La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508 proporciona determinadas formas cristalinas específicas de uno de estos compuestos de 4-oxoquinolona (es decir, ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico). Se ha notificado que las formas cristalinas específicas tienen mejor estabilidad física y química en comparación con otras formas físicas del compuesto.

15

En la solicitud de patente internacional WO2009/036161 y la solicitud de patente internacional WO2008/033836 se describen procedimientos para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona notificados en los WO 2004/046115 y WO 2005/113508.

20

Actualmente existe la necesidad de mejores procedimientos para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona notificados en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508. En particular, existe la necesidad de nuevos procedimientos sintéticos que sean más simples o menos caros de llevar a cabo o que requieran menos etapas de síntesis o que proporcionen un mayor rendimiento o que eliminen el uso de reactivos tóxicos o caros, o en los que los materiales de partida sean más fáciles de usar o purificar.

25

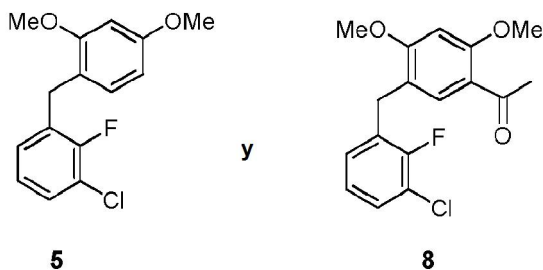
Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos procesos sintéticos e intermedios sintéticos que son útiles para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona notificados en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2004/046115 y en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508. El compuesto de fórmula 13 es uno de estos compuestos de quinolona. En particular, los nuevos procesos e intermedios sintéticos de la presente invención son útiles para preparar productos intermedios (por ejemplo, el compuesto de fórmula 9) utilizados para preparar el compuesto de fórmula 13.

30

De acuerdo con lo anterior, en una forma de realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

40

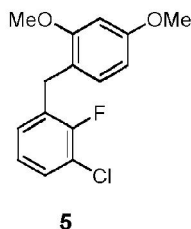


45

50

En otra forma de realización, la invención proporciona el compuesto:

55

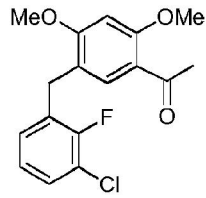


60

En otra forma de realización, la invención proporciona el compuesto:

65

ES 2 608 860 T3

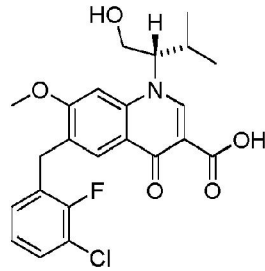


5

8

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 13:

10



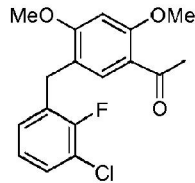
15

20

13

o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto de fórmula 8:

25



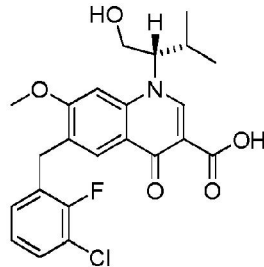
30

8

en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 13:

35



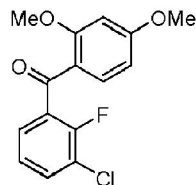
40

45

13

o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto de fórmula 4:

50



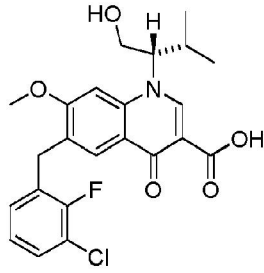
55

4

60 en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 13:

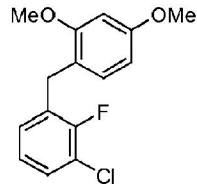
65



5

13

10 o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto de fórmula 5:

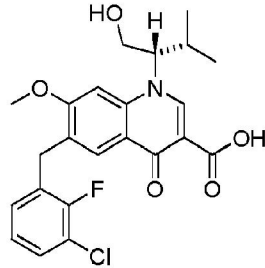


15

5

20 en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 13:

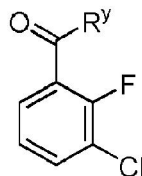


25

30

13

o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto de fórmula 2:



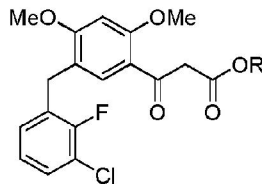
40

45

2

en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo, en la que R^y es halógeno.

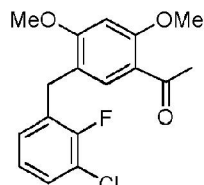
En otra forma de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 9:



55

9

que comprende acilar un compuesto de fórmula 8:



60

65

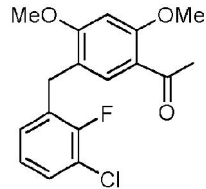
8

para proporcionar el compuesto de fórmula 9, en la que R es alquilo (C₁-C₆).

5

En otra forma de realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 8:

10

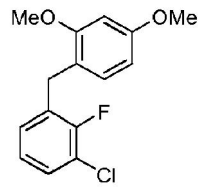


15

8

que comprende acilar un compuesto de fórmula 5:

20



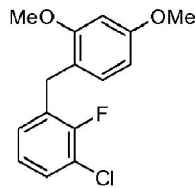
25

5

para proporcionar el compuesto de fórmula 8.

También se divulga un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 5:

35

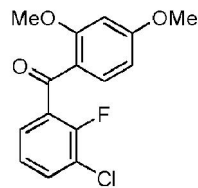


40

5

que comprende reducir un compuesto de fórmula 4:

45



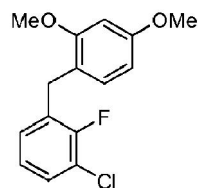
50

4

en el compuesto de fórmula 5.

También se divulga un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 5:

55



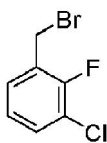
60

5

que comprende arilar un compuesto de fórmula 6:

65

5

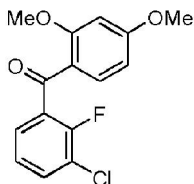


6

para proporcionar el compuesto de fórmula 5.

10 También se divulga un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 4:

15

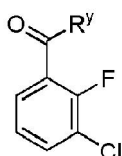


4

20

que comprende convertir un compuesto de fórmula 2:

25

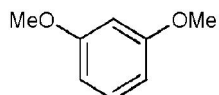


2

30

en el compuesto de fórmula 4, caracterizado por que se deja que el compuesto de fórmula 2 reaccione con un compuesto de fórmula 3:

35



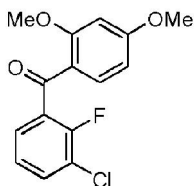
3

40

para proporcionar el compuesto de fórmula 4, en la que R^y es halógeno.

También se divulga un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 4:

45

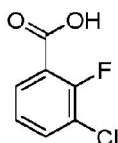


4

50

que comprende arilar un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo:

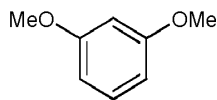
55



1

60

65 para proporcionar el compuesto de fórmula 4, caracterizado por que el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo se arila con un compuesto de fórmula 3:



3

para proporcionar el compuesto de fórmula 4.

La invención también proporciona otros procesos e intermedios sintéticos divulgados en el presente documento que son útiles para preparar los compuestos de 4-oxoquinolona.

Descripción detallada

Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa lo contrario. Halógeno, haluro o halo es flúor, cloro, bromo o yodo. Alquilo indica grupos tanto lineales como ramificados, pero la referencia a un radical individual tal como propilo solo abarca el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como isopropilo.

Los expertos en la técnica se apreciará que puede existir un compuesto que tiene un centro quiral y aislarse en formas ópticamente activa y racémica. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca procesos para preparar cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica o estereoisomérica o mezclas de las mismas, de un compuesto descrito en el presente documento, siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

También debe entenderse que los compuestos representados en el presente documento pueden o no mostrarse con estereoquímica absoluta. Si se dibuja un compuesto con enlaces estereoquímicos (por ejemplo, enlaces sólidos, sólidos-de cuña o discontinuos-de cuña) se pretende que sea el estereoisómero específico mostrado (por ejemplo, diastereómero o enantiómero). De acuerdo con esto, cuando sea aplicable, en una forma de realización, el estereoisómero de un compuesto representado en el presente documento está enriquecido en ese estereoisómero en aproximadamente > 99 %. En otra forma de realización, cuando sea aplicable, en una forma de realización, el estereoisómero de un compuesto representado en el presente documento está enriquecido en ese estereoisómero en aproximadamente > 98%. En otra forma de realización, cuando sea aplicable, en una forma de realización, el estereoisómero de un compuesto representado en el presente documento está enriquecido en ese estereoisómero en aproximadamente > 95%. En otra forma de realización, cuando sea aplicable, en una forma de realización, el estereoisómero de un compuesto representado en el presente documento está enriquecido en ese estereoisómero en aproximadamente > 90%. En otra forma de realización, cuando sea aplicable, en una forma de realización, el estereoisómero de un compuesto representado en el presente documento está enriquecido en ese estereoisómero en aproximadamente > 80%. En otra forma de realización, cuando sea aplicable, en una forma de realización, el estereoisómero de un compuesto representado en el presente documento está enriquecido en ese estereoisómero en aproximadamente > 70%. En otra forma de realización, cuando sea aplicable, en una forma de realización, el estereoisómero de un compuesto representado en el presente documento está enriquecido en ese estereoisómero en aproximadamente > 60%. En otra forma de realización, cuando sea aplicable, en una forma de realización, el estereoisómero de un compuesto representado en el presente documento está enriquecido en ese estereoisómero en aproximadamente > 50%.

En los casos en los que los compuestos identificados en el presente documento son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácidos o bases estables, la invención también proporciona sales de dichos compuestos. Dichas sales pueden ser útiles como intermedios, por ejemplo para purificar dichos compuestos. Ejemplos de sales útiles incluyen sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos, por ejemplo tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluidas las sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto lo bastante básico, como una amina, con un ácido adecuado, dando un anión. También se pueden preparar sales de metales alcalino (por ejemplo sodio, potasio o litio) o sales de ácidos carboxílicos de metales alcalino térreos (por ejemplo calcio o magnesio).

Los valores específicos y preferidos indicados más adelante para radicales, sustituyentes e intervalos son únicamente para fines ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, alquilo (C₁–C₆) puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo o hexilo.

Un valor específico para R^y es Cl.

5

Un valor específico para R es etilo.

Un valor específico para R es metilo o etilo.

10 Un valor específico para R es metilo.

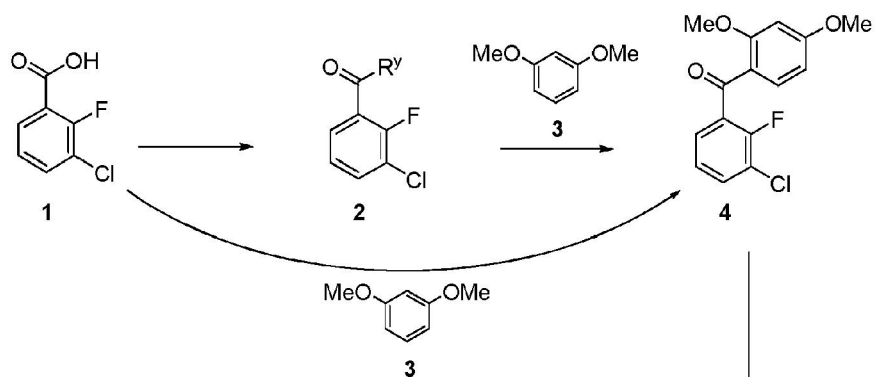
Un valor específico para R_a es metilo.

Un valor específico para R_b es metilo.

15

En el Esquema 1 se resumen los procedimientos generales de la invención útiles para preparar un compuesto de fórmula 9. Los procedimientos de preparación del compuesto de fórmula 9, como se describen en el presente documento, requieren menos etapas y son más eficaces que los procedimientos usados para preparar el compuesto de fórmula 9 como se describe en la bibliografía (publicación de solicitud de patente internacional número WO 2004/046115 y publicación de solicitud de patente internacional número WO 2005/113508) y, por tanto, representan una mejora significativa sobre los procedimientos anteriores. Además, los materiales de partida usados en los procedimientos para preparar el compuesto de fórmula 9, como se describe en el presente documento, tienen propiedades ventajosas, incluidas facilidad de uso y facilidad de purificación.

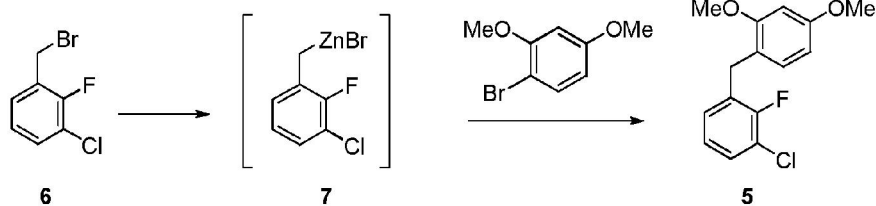
25



30

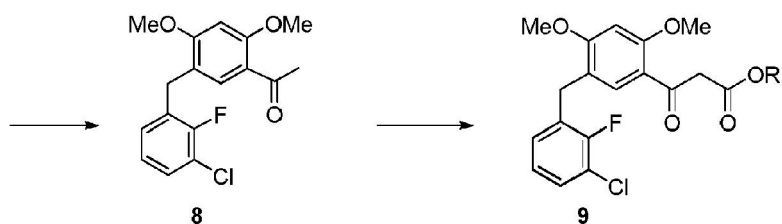
35

40



45

50



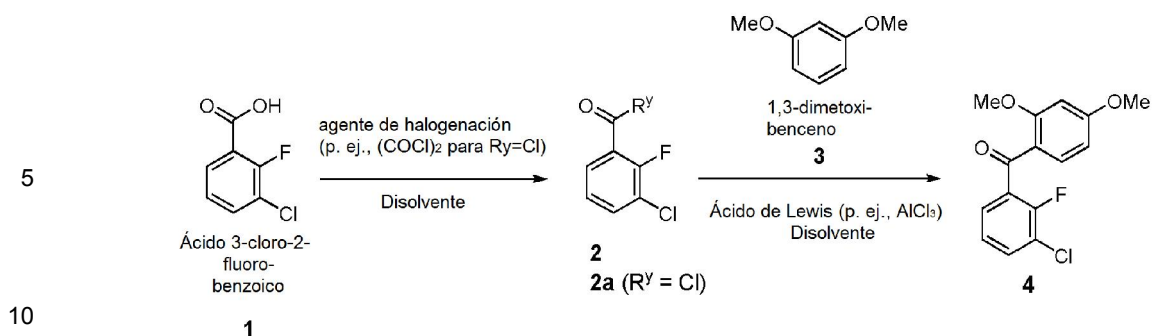
55

60

Esquema 1

65

Preparación de un compuesto de fórmula 4 (Esquema 2).



Esquema 2

15 La publicación internacional WO 2004/031159 describe la preparación del compuesto de fórmula 4 a partir de 2-fluoro-3-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida y bromuro de 2,4-dimetoxifenilmagnesio. La presente invención incluye un procedimiento mejorado para fabricar el compuesto 4 sobre los procedimientos del documento WO 2004/031159 (Esquema 2). Las ventajas de los procedimientos actuales incluyen menos etapas para convertir el compuesto 1 en el compuesto 4 y el uso del compuesto 1, compuesto 2 (por ejemplo, compuesto 2a) y el compuesto 3 directamente frente a derivados más complejos de estos compuestos. Por ejemplo, el procedimiento tratado en el documento WO 2004/031159 requiere el intermedio organometálico del compuesto 3 (es decir, bromuro de 2,4-dimetoxifenilmagnesio). Dichos derivados organometálicos pueden tener ciertas propiedades indeseables. Por el contrario, la presente invención utiliza el compuesto 3 directamente, que también elimina la etapa adicional de preparación del reactivo organometálico. Además, el procedimiento de la bibliografía requiere el uso de un derivado de amida del compuesto 1 o el compuesto 2 (es decir, 2-fluoro-3-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida) para preparar el compuesto 4; en contraste, el presente procedimiento utiliza el compuesto 1 y el compuesto 2 (por ejemplo, el compuesto 2a) directamente.

30 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 4. En una realización particular, un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 4 se proporciona en el presente documento, en el que el procedimiento no emplea un reactivo organometálico. En un aspecto, el compuesto de fórmula 4 se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo con un agente de halogenación para proporcionar un compuesto de fórmula 2 y poniendo en contacto el compuesto de fórmula 2 con el compuesto de fórmula 3 en presencia de un ácido de Lewis para proporcionar el compuesto de fórmula 4, en el que la etapa de contacto no emplea un compuesto organometálico del compuesto 3. En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 2 en un compuesto de fórmula 4, en la que R^y es halógeno. Un valor específico para R^y es cloro (es decir, el compuesto 2a). En otra forma de realización, la invención proporciona un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 4 en la que a) el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo se convierte en un compuesto de fórmula 2 y b) el compuesto de fórmula 2 se convierte en el compuesto de fórmula 4.

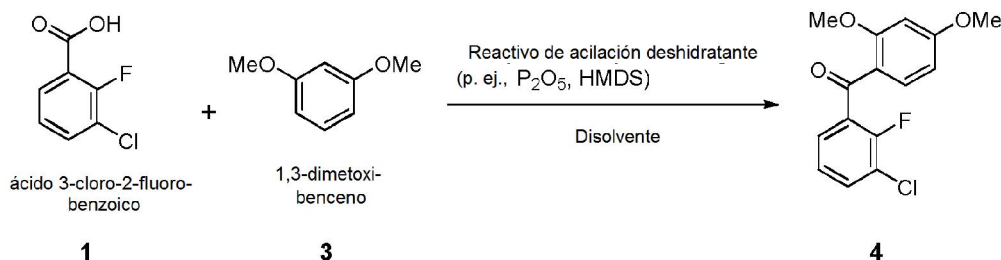
45 El compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo puede convertirse en el compuesto de fórmula 2, incluyendo el compuesto de fórmula 2a, mediante diversos agentes de halogenación adecuados disponibles para convertir un grupo carboxi en un grupo haluro ácido. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo puede convertirse en el compuesto de fórmula 2a mediante diversos reactivos adecuados disponibles para convertir un grupo carboxi en un grupo de cloruro de ácido, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, cloruro de oxalilo/*N,N*-dimetilformamida, cloruro de tionilo/*N,N*-dimetilformamida, dimetilmonoclorosilano y pentacloruro de fósforo. Los disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos apróticos, tales como disolventes orgánicos halogenados (por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, 1,2-dicloroetano, cloroformo o mezclas de los mismos) y disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 10 °C a 30 °C. El compuesto de fórmula 2 (por ejemplo, el compuesto de fórmula 2a) se puede convertir en un compuesto de fórmula 4 sin aislamiento del compuesto de fórmula 2 (por ejemplo, el compuesto de fórmula 2 se puede utilizar directamente). Por tanto, el compuesto de fórmula 2, como una solución o mezcla que comprende el disolvente y los reactivos a partir de los cuales se preparó (como se ha descrito anteriormente), se puede convertir en el compuesto de fórmula 4 como se describe en el párrafo siguiente. El compuesto de fórmula 2 también puede aislarse opcionalmente y purificarse opcionalmente y, posteriormente, convertirse en un compuesto de fórmula 4 como se describe en el párrafo siguiente.

60 El compuesto de fórmula 2 (por ejemplo, el compuesto de fórmula 2a) tal como se describe en el párrafo anterior se puede convertir en un compuesto de fórmula 4 añadiendo el compuesto de fórmula 2 (por ejemplo como una solución o mezcla con el disolvente a partir del cual se preparó) a una mezcla (por ejemplo, una suspensión espesa) o solución del compuesto de fórmula 3 y un ácido de Lewis en un disolvente.

65 La mezcla (por ejemplo, suspensión en suspensión) o solución del compuesto de fórmula 3 y un ácido de Lewis se pueden preparar preparando primero una mezcla del ácido de Lewis en un disolvente orgánico. Entre los ácidos de

Lewis adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, cloruro de aluminio, cloruro de hierro anhidro, cloruro de indio (III), cloruro de estaño (IV), cloruro de bismuto, acetilacetato de cobalto (III), triflato de iterbio, sulfato de hierro (III), dióxido dicloruro de molibdeno (VI), Amberlyst-15, triflato de bismuto (III), triflato de cinc, cloruro de estaño (II), cloruro de cinc, triflato de escandio, óxido de cinc, triflato de estaño (II), triflato de indio (III), triflato de galio (III) y triflato de hafnio. Entre los disolventes adecuados se incluyen disolventes orgánicos, tales como un disolvente aromático (por ejemplo, tolueno) y disolventes orgánicos halogenados (por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, 1,2-dicloroetano, cloroformo o mezclas de los mismos). La adición del ácido de Lewis al disolvente se puede llevar a cabo, convenientemente, a diversas temperaturas, tales como de aproximadamente 0 a 30 °C, para proporcionar la mezcla (por ejemplo, suspensión espesa) o solución. La mezcla (por ejemplo, suspensión espesa) o solución del ácido de Lewis en el disolvente puede enfriarse opcionalmente a aproximadamente 0 a 5 °C, momento en el cual se añade el compuesto de fórmula 3. En ciertas formas de realización de la invención, la temperatura se mantiene a o por debajo de aproximadamente 28 °C durante la adición del compuesto de fórmula 3 al disolvente de ácido de Lewis. En ciertas formas de realización de la invención, la temperatura se ajusta a de 0 a 5 °C antes de la adición del compuesto de fórmula 2.

El compuesto de fórmula 2 (bien como una solución como la descrita anteriormente o como un compuesto aislado) puede añadirse a continuación a la mezcla (por ejemplo, suspensión espesa) o solución del compuesto de fórmula 3 y el ácido de Lewis en un disolvente. En ciertas formas de realización de la invención, la temperatura de la reacción del compuesto de fórmula 2 con el compuesto de fórmula 3 se mantiene a, o por debajo de, aproximadamente 28 °C.



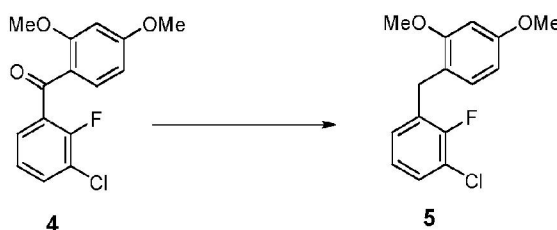
Esquema 3

El compuesto de fórmula 1, o una sal del mismo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula 4 combinando con un compuesto de fórmula 3 y utilizando un reactivo de acilación deshidratante adecuado (Esquema 3). Los reactivos de acilación deshidratante adecuados incluyen, por ejemplo, pentóxido de fósforo/HMDS, pentóxido de fósforo/dióxido de silicio ácido metanosulfónico/pentóxido de fósforo, anhídrido trifluorometanosulfónico, ácido polifosfórico, anhídrido trifluoroacético, anhídrido trifluoroacético/triflato de bismuto (III) o triflato de escandio, anhídrido trifluoroacético/eterato de dietilo de trifluoruro de boro o tetrahydrofurato, anhídrido trifluorometanosulfónico/eterato de dietilo de trifluoruro de boro o tetrahydrofurato, anhídrido trifluoroacético/ácido fosfórico. Entre los disolventes adecuados se incluyen disolventes orgánicos apróticos, tales como compuestos orgánicos halogenados (por ejemplo, 1,2-dicloroetano, diclorometano) y nitrometano. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 0 – 50 °C.

En otra realización, la invención proporciona además un procedimiento para la conversión de un compuesto de fórmula 4 en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende:

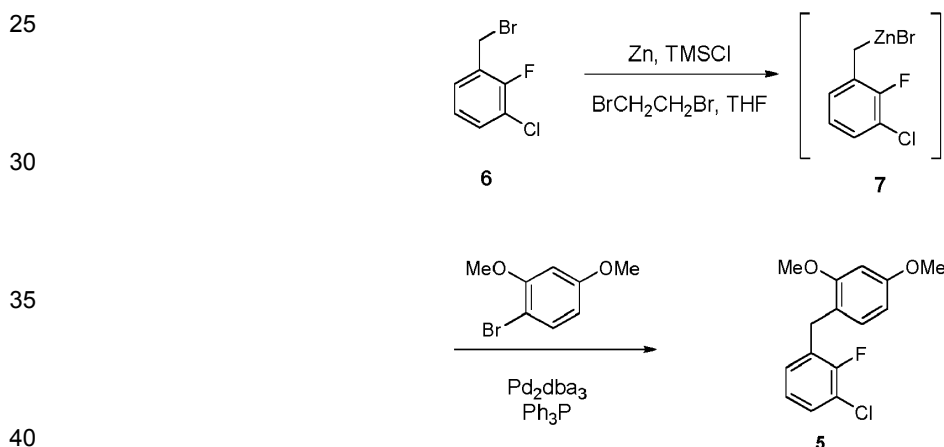
- a) convertir el compuesto de fórmula 4 en un compuesto de fórmula 9, por ejemplo, mediante las etapas indicadas en los Esquemas 4, 6 y 7, y descritas más adelante en el presente documento; y
- b) convertir el compuesto de fórmula 9 en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo, por ejemplo, mediante cualquiera de las etapas indicadas en los Esquemas 8-12 y descritas más adelante en el presente documento.

Preparación de un compuesto de fórmula 5 (Esquema 4).



Esquema 4

También se divulga un procedimiento para reducir un compuesto de fórmula 4 en un compuesto de fórmula 5 (Esquema 4). El compuesto de fórmula 4 puede reducirse para proporcionar el compuesto de fórmula 5 con diversos agentes reductores diferentes. Entre los agentes reductores adecuados se incluyen, pero sin limitaciones a los mismos, complejo de cloruro de aluminio/terc-butilamina de borano, cloruro de aluminio/hidruro de litio y aluminio, ácido trifluoroacético/tetrametildisiloxano, ácido metanosulfónico/tetrametildisiloxano, ácido trifluoroacético/yodo, ácido fosfórico/yodo, ácido acético/yodo, ácido acético-ácido trifluoroacético/yodo, tetrametildisiloxano/cloruro de aluminio, trietilsilano/ácido trifluoroacético, tetrametildisiloxano/ácido trifluoroacético/pentóxido de fósforo, tetrametildisiloxano/cloruro de titanio y yoduro de cinc/cianoborohidruro de sodio. Otro agente reductor adecuado es trifluoruro de boro (por ejemplo eterato de trifluoruro de boro)/borohidruro de sodio. También se incluyen en la divulgación cualquier agente de boro adecuado, tales como, pero sin limitaciones a los mismos, eterato de dietilo de trifluoruro de boro, eterato de dibutilo de trifluoruro de boro, sulfuro de metilo de trifluoruro de boro, trifluoruro de boro deshidratado, éter de terc-butilmetilo de trifluoruro de boro, ácido acético de trifluoruro de boro, acetonitrilo de trifluoruro de boro, ácido fosfórico de trifluoruro de boro, isoforondiamina de trifluoruro de boro, éter de dimetilo de trifluoruro de boro, dieterato de trifluoruro de boro sobre alúmina y etilamina de trifluoruro de boro. Entre los disolventes adecuados se incluyen disolventes orgánicos, tales como disolventes polares próticos y apróticos, disolventes halogenados y disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, etanol, clorobenceno, diclorometano, etanol y nitrometano). Debe entenderse fácilmente que ciertos disolventes son preferibles para ciertos agentes reductores. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C. El compuesto de fórmula 5 se puede utilizar convenientemente en forma aislada o como una solución en un disolvente adecuado (por ejemplo, el disolvente a partir del que se preparó el compuesto de fórmula 5) para la conversión de 5 a 8 como se describe a continuación en el Esquema 6.



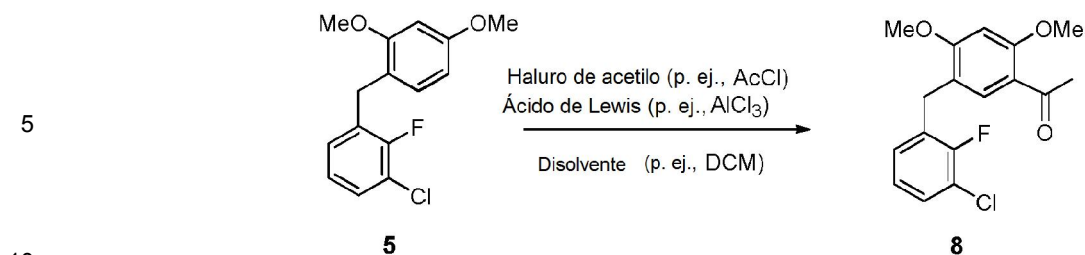
Esquema 5

El compuesto de fórmula 5 también se puede preparar convirtiendo el compuesto de fórmula 6 en el compuesto de fórmula 5 (Esquema 5). De acuerdo con ello, la divulgación proporciona un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 6 en un compuesto de fórmula 5. El compuesto de fórmula 6 se puede convertir en el compuesto de fórmula 5 convirtiendo primero el compuesto de fórmula 6 en un compuesto activado (por ejemplo, cinc), tal como el compuesto 7 que se convierte a continuación en el compuesto de fórmula 5. Entre los reactivos adecuados para la preparación del compuesto 7 se incluyen reactivos de cinc, tales como, pero sin limitaciones a los mismos, Zn/TMSCl/1,2-dibromoetano. Entre los reactivos adecuados para la conversión del compuesto 7 en el compuesto 5 se incluyen catalizadores, tales como, pero sin limitaciones a los mismos, catalizadores de paladio (por ejemplo, Pd₂dba₃) y ligandos tales como, pero sin limitaciones a los mismos, ligandos basados en fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina). Entre los disolventes adecuados se incluyen disolventes orgánicos tales como, pero sin limitaciones a los mismos, disolventes apróticos polares (por ejemplo, tetrahidrofurano). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 65 °C.

En otra realización, la invención proporciona además un procedimiento para la conversión de un compuesto de fórmula 5 en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende:

- convertir el compuesto de fórmula 5 en un compuesto de fórmula 9, por ejemplo, mediante las etapas indicadas en los Esquemas 6 y 7, y descritas más adelante en el presente documento; y
- convertir el compuesto de fórmula 9 en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo, por ejemplo, mediante cualquiera de las etapas indicadas en los Esquemas 8-12 y descritas más adelante en el presente documento.

Preparación de un compuesto de fórmula 8 (Esquema 6).



Esquema 6

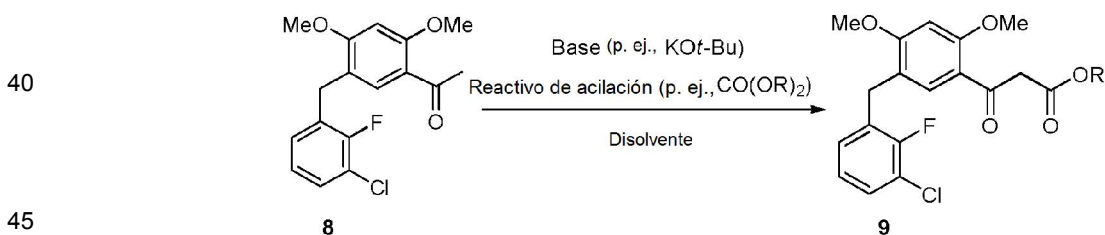
15 En una realización, la invención proporciona un procedimiento de acilación de un compuesto de fórmula 5 para proporcionar un compuesto de fórmula 8. El compuesto de fórmula 5 puede acilarse con un haluro de acetilo (por ejemplo, cloruro de acetilo) con diversos ácidos de Lewis diferentes. Entre los ácidos de Lewis adecuados se incluyen cloruro de aluminio, cloruro de hierro anhidro, cloruro de indio (III), cloruro de estaño (IV), cloruro de bismuto, acetilacetato de cobalto (III), triflato de iterbio, sulfato de hierro (III), dióxido dicloruro de molibdeno (VI), Amberlyst-15, triflato de bismuto (III), triflato de cinc, cloruro de estaño (II), cloruro de cinc, triflato de escandio, óxido de cinc, triflato de estaño (II), triflato de indio (III), triflato de galio (III) y triflato de hafnio. Entre los disolventes adecuados se incluyen disolventes orgánicos, tales como disolventes polares apróticos, disolventes halogenados y disolventes aromáticos (por ejemplo, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, clorobenceno, diclorometano y nitrometano). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C.

25 En otra realización, la invención proporciona además un procedimiento para la conversión de un compuesto de fórmula 8 en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, que comprende:

30 a) convertir el compuesto de fórmula 8 en un compuesto de fórmula 9, por ejemplo, mediante la etapa indicada en el Esquemas 7 y descrita más adelante en el presente documento; y

b) convertir el compuesto de fórmula 9 en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo, por ejemplo, mediante cualquiera de las etapas indicadas en los Esquemas 8-12 y descrita más adelante en el presente documento.

35 Preparación de un compuesto de fórmula 9 (Esquema 7).



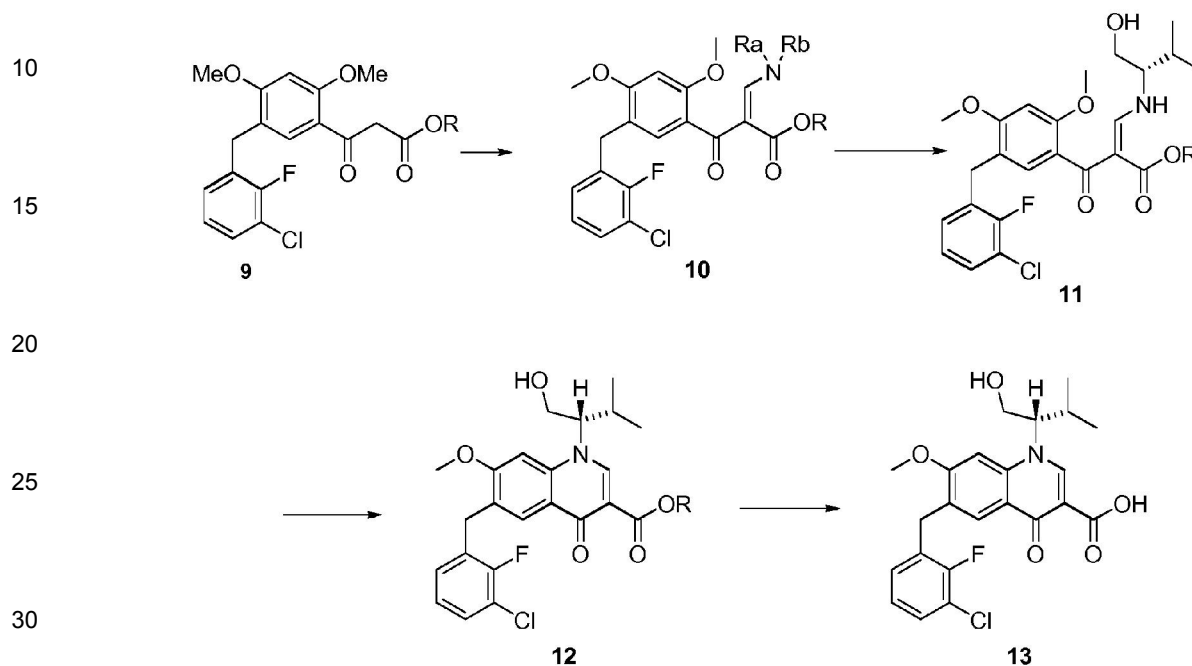
Esquema 7

50 En una realización, la invención proporciona un procedimiento de acilación de un compuesto de fórmula 8 para proporcionar un compuesto de fórmula 9 en la que R es un alquilo (C₁-C₆) (Esquema 7). Un valor específico para R es etilo. Otro valor específico para R es metilo. El compuesto de fórmula 8 puede acilarse con una diversos reactivos de acilación y bases diferentes. Entre los reactivos de acilación adecuados se incluyen carbonatos de dialquilo, tales como (alquilo (C₁-C₆)O)₂(C = O) (por ejemplo carbonato de dietilo). Entre las bases adecuadas se incluyen bases orgánicas e inorgánicas (por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, *t*-amilato de sodio, *t*-amilato de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio). Entre os disolventes adecuados se incluyen disolventes orgánicos, tales como disolventes orgánicos apróticos y próticos y disolventes aromáticos (por ejemplo, éter terc-butilmetílico, 2-metiltetrahydrofurano, tolueno/tetrahydrofurano, éter terc-butilmetílico/tetrahydrofurano, n-butanol, dimetilsulfóxido). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C.

60 En otra realización, la invención proporciona además un procedimiento para la conversión de un compuesto de fórmula 9 (a partir del compuesto de fórmula 8) en un compuesto de fórmula 13 o una sal del mismo, por ejemplo, mediante cualquiera de las etapas descritas en los Esquemas 8-12 y descritas a continuación en el presente documento.

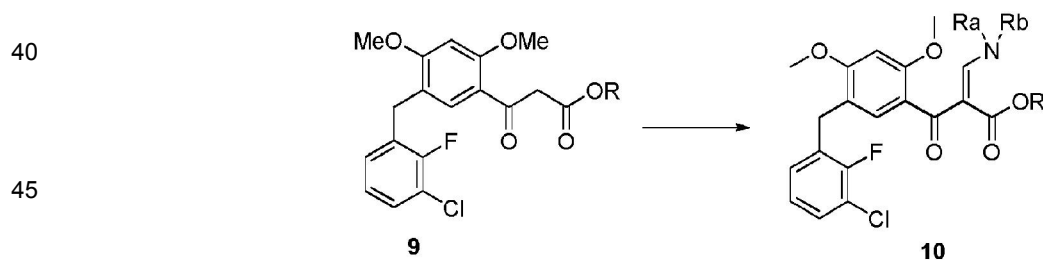
65 Preparación de un compuesto de fórmula 13 (Esquema 8).

El compuesto de fórmula 9 puede convertirse en el compuesto de fórmula 13, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_6) y R es alquilo (C_1-C_6), siguiendo los procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO2009/036161 (páginas 8-26) y en la solicitud de patente internacional WO2008/033836 (páginas 9-34). En el Esquema 8 se resumen estos procedimientos en general y los Esquemas 9-12 describen etapas individuales.



Esquema 8

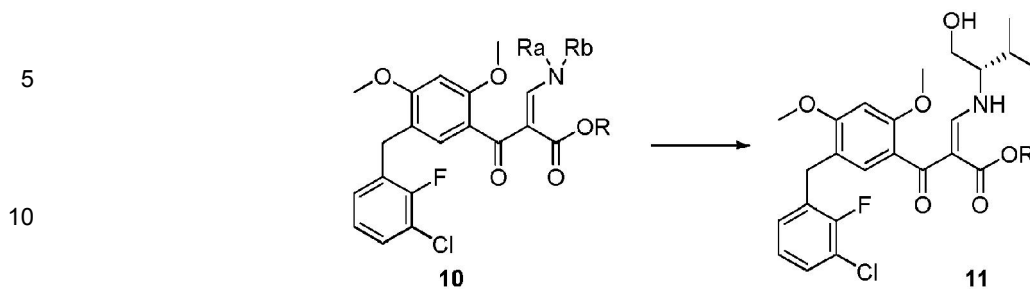
Preparación de un compuesto de fórmula 10 (Esquema 9).



Esquema 9

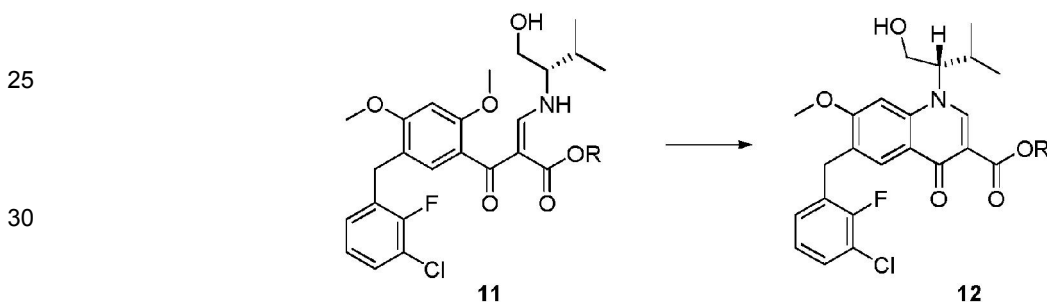
El compuesto de fórmula 9, o una sal del mismo, se puede convertir en un compuesto correspondiente de fórmula 10, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_6) y R es alquilo (C_1-C_6). Un valor específico para R_a es metilo. Un valor específico para R_b es metilo. Un valor específico para R es etilo. Otro valor específico para R es metilo. En un aspecto, R_a y R_b son metilo y R es etilo. El compuesto de fórmula 9 se puede convertir en un análogo de alquilideno activado, tal como el compuesto de fórmula 10, mediante tratamiento con un donante de grupos formiato, tal como dimetilformamida dialquilacetal (por ejemplo, dimetilformamida dimetilacetal). La reacción puede llevarse a cabo aproximadamente a temperatura ambiente o a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 100 ± 50 °C). Esta reacción se puede acelerar mediante la adición de un catalizador ácido, tal como, por ejemplo, un ácido alcanoico, un ácido benzoico, un ácido sulfónico o un ácido mineral. Convenientemente se pueden usar 500 ppm de ácido acético al 1 %. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). El compuesto de fórmula 10 se puede aislar o se puede usar directamente para preparar un compuesto de fórmula 11 como se describe más adelante.

65

Preparación de un compuesto de fórmula 11 (Esquema 10).

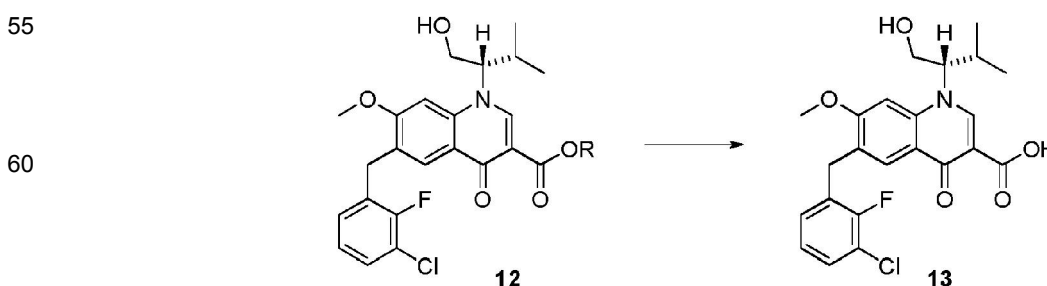
Esquema 10

15 El compuesto 10 se puede combinar con (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (S-valinol, aproximadamente 1,1 equivalentes) para proporcionar el compuesto 11. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). El compuesto de fórmula 11 se puede aislar o usar directamente para preparar un compuesto de fórmula 12 como se describe más adelante.

Preparación de un compuesto de fórmula 12 (Esquema 11).

Esquema 11

35 El compuesto de fórmula 11 se puede ciclar para proporcionar un compuesto 12 mediante tratamiento con un reactivo de sililación (por ejemplo, *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida o hexametildisilazano). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona o acetonitrilo). Opcionalmente, se puede añadir una sal (por ejemplo, cloruro de potasio, cloruro de litio, cloruro de sodio o cloruro de magnesio) para acelerar la reacción. La reacción se puede realizar a temperatura elevada (por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 100 ± 20 °C) en caso necesario para obtener un tiempo de reacción conveniente. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). Durante el procesamiento se puede usar un ácido para hidrolizar cualquier éter de sililo que se forme debido a la reacción del reactivo de sililación con el resto alcohol del compuesto **11**. ácidos típicos incluyen ácidos minerales, ácidos sulfónicos o ácidos alcanóicos. Un ácido específico que se puede usar es ácido clorhídrico acuoso. Tras la finalización de la hidrólisis, el compuesto **12** se puede aislar mediante cualquier procedimiento adecuado (por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización). En la conversión anterior, el reactivo de sililación protege de forma transitoria el alcohol y después se elimina. Esto elimina la necesidad de etapas de protección y desprotección separadas, lo que aumenta la eficiencia de la conversión.

Preparación de un compuesto de fórmula 13 (Esquema 12).

Esquema 12

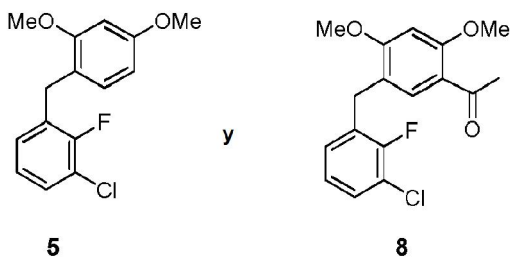
El compuesto de fórmula 12 se puede convertir en un compuesto de fórmula 13 mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio). Por ejemplo, convenientemente se pueden usar aproximadamente 1,3 equivalentes de hidróxido de potasio. Esta reacción se puede realizar en cualquier disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol, etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos. El disolvente también puede incluir agua. Convenientemente se puede usar una mezcla de isopropanol y agua. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante HPLC). La sal carboxilato formada inicialmente se puede neutralizar mediante tratamiento con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético). Por ejemplo, convenientemente se pueden usar aproximadamente 1,5 equivalentes de ácido acético. Tras la neutralización, el compuesto de fórmula 13 se puede aislar usando cualquier técnica adecuada (por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización).

El compuesto de fórmula 13 puede cristalizarse añadiendo un cristal de siembra a una solución que comprende el compuesto de fórmula 13. La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508 proporciona ciertas formas cristalinas específicas de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico. Se hace referencia a todo el contenido de la publicación de solicitud de patente internacional número WO 2005/113508 (en particular, véanse las páginas 12-62 de la misma). Las formas cristalinas específicas se identifican en dicho documento como Forma Cristalina II y Forma Cristalina III. La Forma Cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción característicos a ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 6,56, 13,20, 19,86, 20,84, 21,22 y 25,22 como se ha medido mediante un difractómetro de rayos X de polvo. La Forma Cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción característicos a ángulos de difracción $2\theta(^{\circ})$ de 8,54, 14,02, 15,68, 17,06, 17,24, 24,16 y 25,74 como se ha medido mediante un difractómetro de rayos X de polvo. La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508 también describe cómo preparar una forma cristalina de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico que tiene una temperatura de inicio extrapolada de aproximadamente 162,1 $^{\circ}\text{C}$, así como cómo preparar un cristal de semilla que tenga una pureza del cristal no inferior a aproximadamente el 70 %. De acuerdo con lo anterior, los cristales semilla de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico pueden prepararse opcionalmente como se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2005/113508. De forma ventajosa, el proceso ilustrado en el Esquema 8 anterior proporciona una mezcla bruta del compuesto de fórmula 13 que se puede cristalizar directamente para proporcionar la forma cristalina III sin purificación adicional (por ejemplo, sin la formación anterior de otro polimorfo tal como la forma cristalina II o sin otra forma de purificación previa).

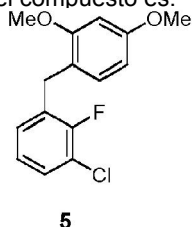
Formas de realización enumeradas

Las siguientes formas de realización enumeradas son representativas de algunos aspectos de la invención.

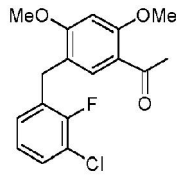
1. Un compuesto seleccionado de:



2. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es:



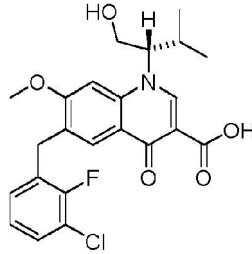
3. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es:



8

5

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 13:



13

10

15

o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto de fórmula 8:

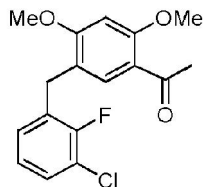


8

25

30

en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo.



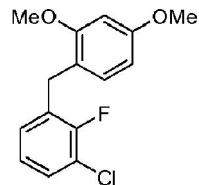
8

35

40

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 8:

que comprende acilar un compuesto de fórmula 5:



5

50

55

para proporcionar el compuesto de fórmula 8.

6. El procedimiento de la realización 5, en el que el compuesto de fórmula 5 se acila con un haluro de acetilo.

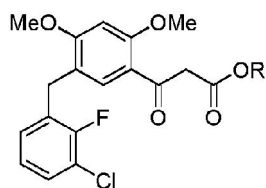
7. El procedimiento de la realización 5 o la realización 6, en el que la acilación se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis.

8. El procedimiento de la realización 7, en el que el ácido de Lewis es tricloruro de aluminio.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 9:

65

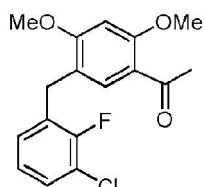
5



9

que comprende acilar un compuesto de fórmula 8:

10



8

15

20

para proporcionar el compuesto de fórmula 9, en la que R es alquilo (C₁-C₆).

10. El procedimiento de la realización 9, en el que R es etilo.

25

11. El procedimiento de la realización 9 o la realización 10, en el que el compuesto de fórmula 8 se acila con carbonato de dietilo

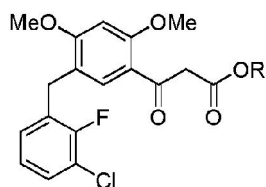
12. El procedimiento de una cualquiera de las formas de realización 9-11, en el que la acilación utiliza una base.

30

13. El procedimiento de la realización 12 en el que la base es un alcóxido metálico.

14. El procedimiento de una cualquiera de las formas de realización 5-8, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 8 en un compuesto de fórmula 9:

35



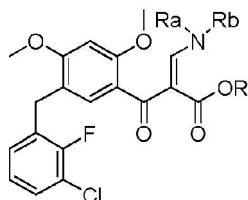
9

40

en la que R es alquilo (C₁-C₆).

15. El procedimiento de la realización 9 o la realización 14, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 9 en un compuesto de fórmula 10:

45



10

50

o una sal del mismo, en la que R_a y R_b son cada uno alquilo (C₁-C₆).

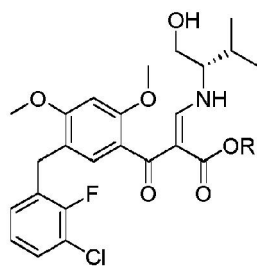
55

16. El procedimiento de la realización 15, en el que R_a y R_b son cada uno metilo.

60

17. El procedimiento de la realización 15 o la realización 16, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 10 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 11:

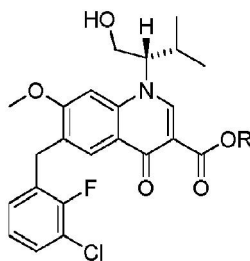
65



11

o una sal del mismo.

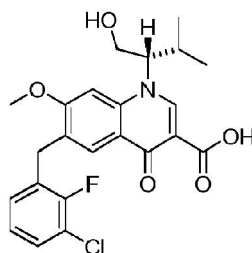
18. El procedimiento de la realización 17, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 12:



12

o una sal del mismo.

19. El procedimiento de la realización 18 o la realización 16, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 12 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13:



13

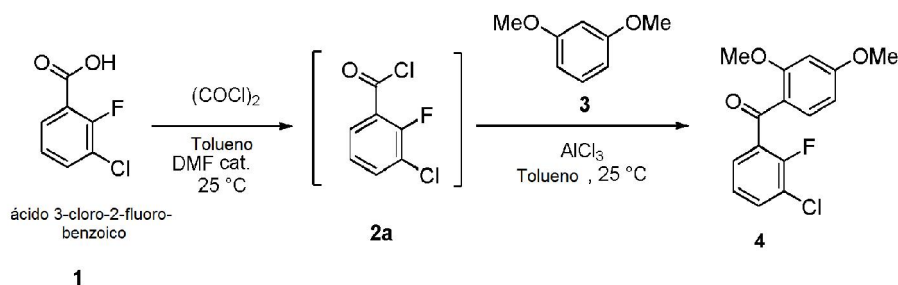
o una sal del mismo.

20. El procedimiento de la realización 4, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 8 o la sal del mismo en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo mediante cualquiera de los procedimientos descritos en una cualquiera de las formas de realización 9-13 o 15-19.

Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplo 1: Preparación de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-(2,4-dimetoxifenil)-metanona (4).

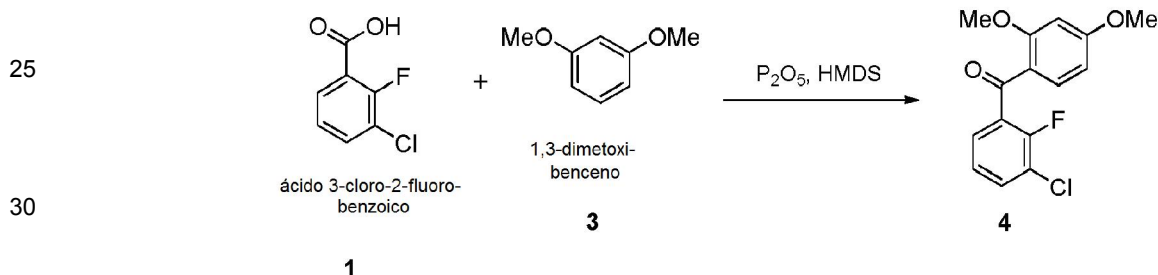


Se combinó ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico (1 equivalente) con tolueno (3,23 volúmenes) y *N,N*-dimetilformamida catalítica (0,1 equivalentes) y se agitó para formar una suspensión. A la suspensión se cargó lentamente cloruro de oxalilo (1,1 equivalente) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a no más de 28 °C. La mezcla se agitó a de 19 a 25 °C y la conversión en cloruro de ácido se controló mediante HPLC.

En un recipiente separado, se combinó cloruro de aluminio (1,3 equivalentes) con tolueno (1,85 volúmenes). La mezcla se agitó para formar una suspensión. La suspensión se enfrió a de 0 a 5 °C antes de añadir lentamente 1,3-dimetoxibenceno (1,3 equivalentes) mientras se mantenía la temperatura a no más de 28 °C. Después de la adición de 1,3-dimetoxibenceno, el contenido de la mezcla se ajustó a de 0 a 5 °C.

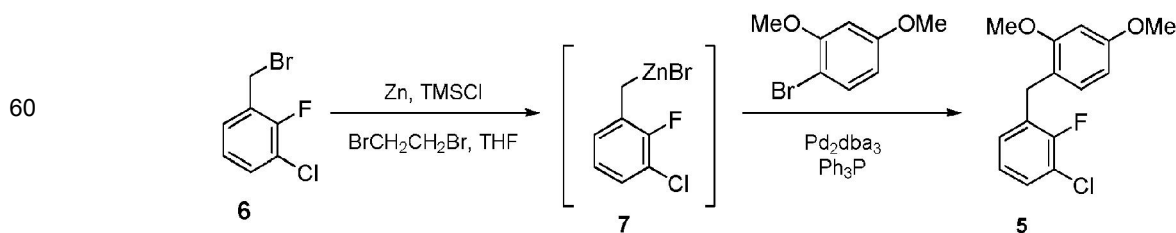
Cuando se completó la formación del cloruro de ácido, se añadió a la mezcla de cloruro de aluminio y 1,3-dimetoxibenceno manteniendo la temperatura a no más de 28 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se dejó calentar a de 19 a 25 °C y se agitó hasta que se observó la conversión completa mediante HPLC. A continuación se detuvo la reacción transfiriendo lentamente la mezcla en agua fría (5 volúmenes a 5-10 °C) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla inactivada a no más de 28 °C. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución de salmuera al 10 % (4 volúmenes) y, después, con una mezcla acuosa de cloruro de sodio-hidróxido amónico (4 volúmenes de agua, 0,5 volúmenes de cloruro de sodio y 0,22 volúmenes de 28 % de hidróxido amónico). La fase orgánica se separó y se concentró y mediante destilación al vacío. El disolvente se intercambiaba con 2-propanol mediante coevaporación al vacío. En la mezcla en suspensión se cargó heptano (4,39 volúmenes) y se enfrió a de 0 a 6 °C. El sólido se recogió mediante filtración y la torta húmeda se lavó con una mezcla de 2-propanol y heptano. El sólido húmedo se secó al vacío a no más de 40 °C, para dar aproximadamente un 70 % del compuesto 4 como un sólido de color blanquecino a marrón claro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,44–7,54 (m, 2H), 7,15 (td, 1H, J = 8, 1 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 2Hz), 3,88 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-2,4-dimetoxifenil)-metanona (4).



Se mezclaron clorobenceno (8 volúmenes) y pentóxido de fósforo (3,3 equivalentes) para formar una mezcla en suspensión a temperatura ambiente. Se añadió HMDS (2,7 equivalentes en una porción, seguido de clorobenceno adicional (2 volúmenes) para aclarar. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, en un matraz distinto se mezclaron ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico (1,0 equivalentes), 1,3-dimetoxibenceno (1,05 equivalentes) y clorobenceno (300 ml). La suspensión resultante se calentó a 110-120 °C, proporcionando una solución transparente. La solución de PPSE preparada anteriormente (2,5 equivalentes respecto a CFBA) se añadió a través de un embudo de adición durante 30 minutos, mientras la temperatura de la carga se mantuvo en el mismo intervalo. Una vez añadido todo el PPSE, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se enfrió el lote a temperatura ambiente y se diluyó con iBuOH (4 volúmenes) y heptano (4 volúmenes) con agitación. Se añadió agua (4 volúmenes) con agitación, el color del lote cambió gradualmente de púrpura oscuro a naranja oscuro. Se separaron las capas, se retiró la capa inferior. La capa orgánica superior se lavó secuencialmente con solución acuosa de Na₄EDTA al 10% y agua. La capa orgánica se concentró hasta aproximadamente 2 volúmenes y se lavó con iBuOH para eliminar la mayor parte del clorobenceno. La solución del producto bruto concentrado se agitó a temperatura ambiente y se sembró. Se añadió iBuOH adicional durante 30 minutos y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió heptano a la suspensión durante 1 hora y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después a 0-5 °C durante 1 hora. La suspensión se filtró y el sólido residual en el matraz se aclaró con licor madre frío. La torta húmeda se lavó con 10/90 frío (iBuOH/heptano), seguida de heptano frío, y se secó al vacío. El compuesto 4 se obtuvo como un sólido beige en aproximadamente 60 % de aislamiento con datos de caracterización de RMN de ¹H que coincidían con los del compuesto 4 del Ejemplo 1.

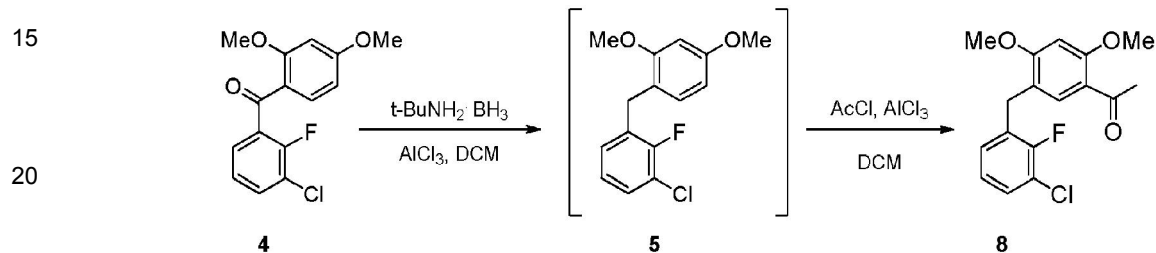
Ejemplo 3: Preparación de 1-cloro-3-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluorobenceno (5).



Se cargaron THF (5 volúmenes) y polvo de cinc (2,4 equivalentes) en un matraz de fondo redondo en nitrógeno. La

suspensión se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 15 minutos. Se añadió 1,2-dibromoetano (0,2 equivalentes) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir 0,4 equivalentes de clorometilsilano. Se añadió bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo (2,0 equivalentes) disuelto en THF durante 2 horas a 0 °C. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó sedimentar durante la noche, para dar 7 como una solución en THF. A continuación, en un matriz distinto se añadieron 0,16 equivalentes de Pd₂dba₃ y 0,35 equivalentes de trifenilfosfina en argón. Se añadieron THF (10 volúmenes) y 1-bromo-2,4-dimetoxibenceno, seguido de la solución del compuesto 7 preparado anteriormente. La mezcla se calentó hasta 65 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con NH₄OH acuoso. La fase orgánica se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 5: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (td, 1H, J = 7, 2 Hz), 7,07–6,99 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,40 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

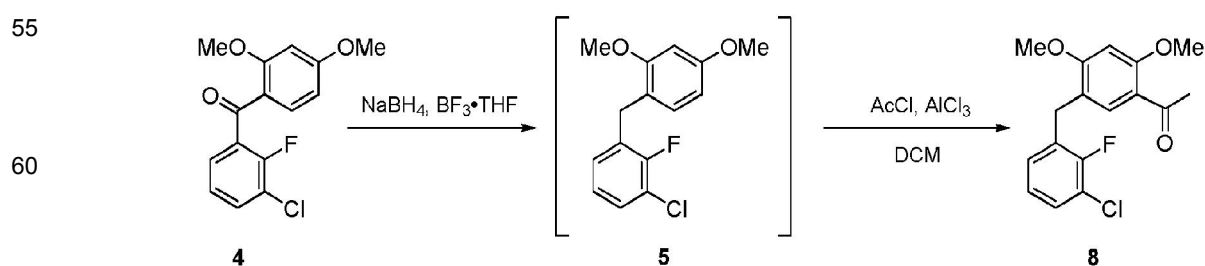
Ejemplo 4: Preparación de 1-[5-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-2,4-dimetoxifenil]-etanona (8).



El compuesto 4 (1 equivalente) se combinó con diclorometano (1,89 volúmenes) y se agitó para formar una solución. En un recipiente separado, se combinaron cloruro de aluminio (1,02 equivalentes) y diclorometano (4,91 volúmenes) para formar una suspensión. La mezcla de cloruro de aluminio se enfrió a de -13 a -7 °C antes de añadir el complejo de borano-terc-butilamina (1,12 equivalentes) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a no más de -7 °C. La mezcla de cloruro de aluminio se agitó durante no menos de 1 hora a la misma temperatura. La solución del compuesto 4 se transfirió lentamente a la mezcla de cloruro de aluminio mientras se mantenía la temperatura entre de -13 a -7 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora antes de calentar hasta de 17 a 23 °C. El progreso de la reducción se controló mediante HPLC. Cuando la reducción se completó, la mezcla de reacción se enfrió a de 0 a 5 °C y luego se inactivó con HCl acuoso diluido frío. La mezcla se agitó para formar una mezcla bifásica y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (5 volúmenes de agua y 0,06 volúmenes de HCl al 37 %). Después de separar las fases, la fase orgánica se concentró, dando el compuesto 5 como una solución en DCM.

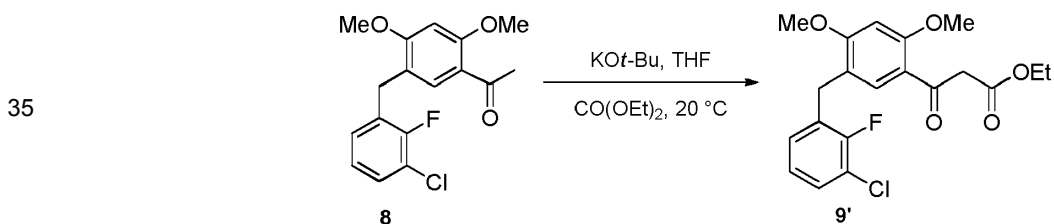
La solución en DCM del compuesto 5 se transfirió a un reactor limpio y se enfrió a de -13 a -7 °C. Se cargó diclorometano (6 volúmenes), seguido de cloruro de aluminio (1,03 equivalentes) manteniendo la temperatura a no más de -7 °C. En la mezcla se cargó lentamente cloruro de acetilo (1,12 equivalentes) a mientras se mantenía la temperatura a no más de -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a de -13 a -7 °C y se controló el progreso de la reacción de acilación mediante HPLC. Una vez completada la acilación, la mezcla de reacción se transfirió a 5 volúmenes de agua fría (de 2 a 8 °C) manteniendo la temperatura a no más de 25 °C. La mezcla inactivada se dejó calentar a de 19 a 25 °C y se agitó hasta que se formó una mezcla bifásica. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 volúmenes). La fase orgánica se separó y se concentró y mediante destilación al vacío. El disolvente se intercambió con 2-propanol mediante coevaporación al vacío. La suspensión formada se diluyó con 2-propanol (1 volumen) y, a continuación, se calentó a reflujo para formar una solución. En la solución caliente se cargó lentamente heptano (2,9 volúmenes) y se enfrió a de 0 a 5 °C para formar una suspensión. El producto se aisló mediante filtración. La torta húmeda se lavó con una mezcla de 2-propanol y heptano y se secó a no más de 40 °C para producir aproximadamente un 75 % del compuesto 8 en forma de un sólido de color blanquecino a rosa claro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,18 (td, 1H, J = 7 Hz, 2 Hz), 6,88–6,98 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,89–3,92 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 5: Preparación de 1-[5-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-2,4-dimetoxifenil]-etanona (8).



Se combinó borohidruro de sodio (0,81 equivalentes) con tetrahidrofurano (4,5 volúmenes) para formar una suspensión. Se añadió el compuesto 4 (1 equivalentes) a la suspensión y la mezcla se enfrió a aproximadamente 0

- °C. Se cargó lentamente un complejo de trifluoruro de boro tetrahidrofurano (1,80 equivalentes) mientras se mantenía la temperatura a no más de 3 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se dejó calentar hasta aproximadamente 28 °C mientras se monitorizaba el progreso de la reducción mediante HPLC. Una vez completada la reacción de reducción y enfriada la mezcla hasta aproximadamente 0 °C, a continuación, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de acetona (0,32 volúmenes, 1,27 equivalentes) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a no más de 10 °C. La mezcla se agitó brevemente a dicha temperatura, seguido de la adición lenta de solución de hidróxido de sodio al 5 % (2,89 volúmenes) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a no más de 10 °C. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 22 °C y se agitó durante un breve período. A continuación, la mezcla se concentró mediante destilación al vacío antes de diluir el residuo con acetato de etilo. La mezcla bifásica se agitó brevemente y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio al 10 % (3 volúmenes) y se concentró hasta sequedad mediante destilación al vacío. El residuo se evaporó junto con acetato de etilo, seguido de diclorometano para proporcionar el compuesto 5 como una solución madre de diclorometano.
- 15 La solución en DCM del compuesto 5 se transfirió a un reactor limpio y se enfrió a de -13 a -7 °C. Se cargó diclorometano (3 volúmenes) y después, a esta solución se añadió cloruro de aluminio (1,03 equivalentes) manteniendo la temperatura a no más de -7 °C. En la mezcla se cargó lentamente cloruro de acetilo (1,12 equivalentes) a mientras se mantenía la temperatura a no más de -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a de -13 a -7 °C y se controló el progreso de la reacción de acilación mediante HPLC. Una vez completada la acilación, la mezcla de reacción se transfirió a 5 volúmenes de agua fría (de 2 a 8 °C) manteniendo la temperatura a no más de 25 °C. La mezcla inactivada se dejó calentar a de 19 a 25 °C y se agitó hasta que se formó una mezcla bifásica. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 volúmenes). La fase orgánica se separó y se concentró y mediante destilación al vacío. El disolvente se intercambió con 2-propanol mediante coevaporación al vacío. La suspensión formada se diluyó con 2-propanol (1 volumen) y, a continuación, se calentó a reflujo para formar una solución. En la solución caliente se cargó lentamente heptano (2,92 volúmenes) y se enfrió a de 0 a 5 °C para formar una suspensión. El producto se aisló mediante filtración. La torta húmeda se lavó con una mezcla de 2-propanol y heptanos y se secó a no más de 40 °C para producir aproximadamente un 85% del compuesto 8 en forma de un sólido de color blanquecino a rosa claro.
- 30 Ejemplo 6: Preparación de 3-[5-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,4-dimetoxifenil]-3-oxopropanoato (9').



- 40 Se cargó el compuesto 8 (1 equivalente) en un reactor bien inertizado, seguido de THF (7,2 volúmenes) y *t*-butóxido de potasio (2,0 equivalentes). La suspensión resultante se desgasificó minuciosamente. En un reactor bien inertizado distinto, se desgasificó el carbonato de dietilo (4 equivalentes) y lentamente se añadió a la mezcla del compuesto 8, mientras se mantenía la temperatura entre 19 y 25 °C en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a de 19 a 25 °C hasta que se determinó que estaba completa mediante HPLC. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 8 °C, antes de inactivar con ácido clorhídrico concentrado al 37 % (0,43 volúmenes), mientras se mantenía la temperatura a no más de 22 °C. Se añadió agua a la mezcla y se agitó completamente. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de cloruro de sodio al 10 % en peso. Se separaron las fases y la fase orgánica se concentró mediante destilación al vacío. El disolvente se intercambió con etanol desnaturalizado mediante destilación al vacío. Se añadieron etanol y agua y la mezcla se calentó para formar una solución. La solución se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se enfrió aún más a de 0 a 6 °C. La suspensión se envejeció durante no menos de 3 horas a la misma temperatura antes de la filtración. La torta húmeda se lavó con una mezcla de etanol y agua antes de secar a no más de 40 °C, para producir aproximadamente un 85 % del compuesto 9' como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (s, 1H), 7,21 (td, 1H, *J* = 7, 2 Hz), 6,89–6,98 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,18 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 3,89–3,93 (m, 8H), 3,87 (s, 2H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7 Hz).
- 55

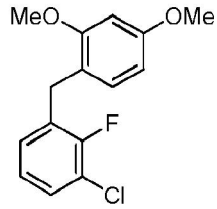
60

65

REIVINDICACIONES

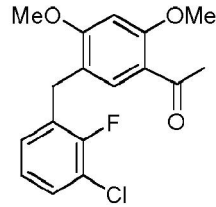
1. Un compuesto seleccionado de:

5



5

y



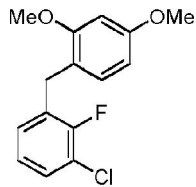
8

10

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

20



5

25

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

30

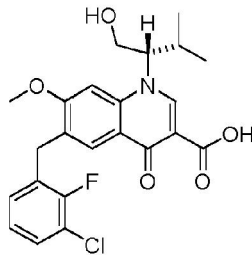


8

35

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 13:

40

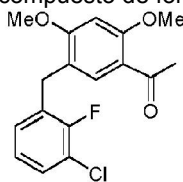


13

50

o una sal del mismo que comprende convertir un compuesto de fórmula 8:

55



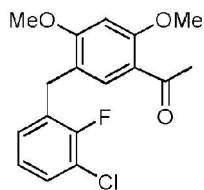
8

60

en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo.

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 8:

65

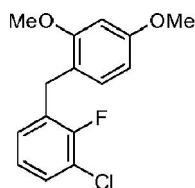


8

5

10

que comprende acilar un compuesto de fórmula 5:



5

15

20

para proporcionar el compuesto de fórmula 8.

25

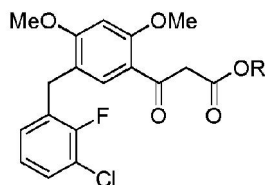
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula 5 se acila con un haluro de acetilo.

7. El procedimiento de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que la acilación se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis.

30

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el ácido de Lewis es tricloruro de aluminio.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 9:



9

35

40

que comprende acilar un compuesto de fórmula 8:



8

45

50

para proporcionar el compuesto de fórmula 9, en la que R es alquilo (C₁-C₆).

55

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en la que R es etilo.

11. El procedimiento de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula 8 se acila con carbonato de dietilo

60

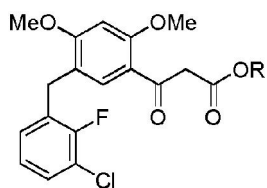
12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que la acilación utiliza una base.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la base es un alcóxido metálico.

65

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 8 en un compuesto de fórmula 9:

5

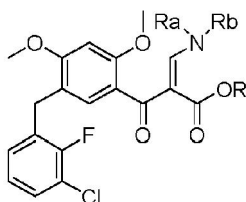


9

10 en la que R es alquilo (C₁-C₆).

15. El procedimiento de la reivindicación 9 o la reivindicación 14, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 9 en un compuesto de fórmula 10:

15



20

10

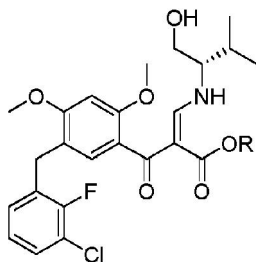
25 o una sal del mismo, en la que R_a y R_b son cada uno alquilo (C₁-C₆).

25

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que R_a y R_b son cada uno metilo.

30 17. El procedimiento de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 10 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 11:

30



35

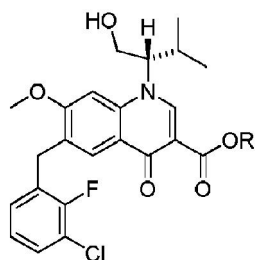
40

11

o una sal del mismo.

45 18. El procedimiento de la reivindicación 17, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 12:

45



50

55

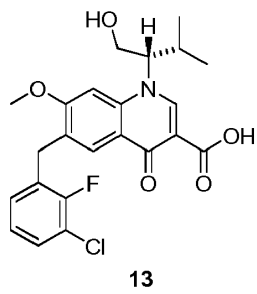
12

o una sal del mismo.

60 19. El procedimiento de la reivindicación 18, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 12 o una sal del mismo en un compuesto de fórmula 13:

60

65



o una sal del mismo.

20. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende además convertir el compuesto de fórmula 8 o la sal del mismo en el compuesto de fórmula 13 o la sal del mismo mediante cualquiera de los procedimientos descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 9-13 o 15-19.

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65