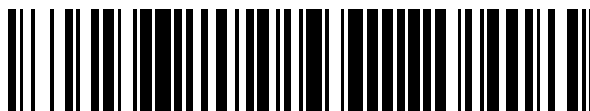


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 957**

51 Int. Cl.:

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2008 E 12196511 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2639223**

54 Título: **Procedimiento para producir ácidos cicloalquilcarboxiamido-piridinabenzóicos**

30 Prioridad:

07.12.2007 US 12181 P
30.10.2008 US 109573 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2017

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

SIESEL, DAVID

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 625 957 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).

Procedimiento para producir ácidos cicloalquilcarboxiamido-piridinabenzóicos**Descripción**5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. § 119 a los números de serie de solicitud de patente provisional de los Estados Unidos 61/012.181, presentada el 7 de Diciembre del 2007, y 61/109.573, presentada el 30 de Octubre del 2008.

10

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos útiles para tratar una enfermedad mediada por CFTR tal como fibrosis quística.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CFTR es un canal de aniones mediado por AMPc/ATP que se expresa en diversos tipos de células, que incluyen células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regular el flujo de aniones a través de la membrana, además de la actividad de otros canales de iones y proteínas. En células del epitelio, el funcionamiento normal de CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos por el cuerpo, que incluye tejido respiratorio y digestivo. CFTR está compuesto por aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína constituida por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótido. Los dos dominios transmembrana están ligados por un dominio regulador (R) polar grande con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad de canales y el tráfico celular.

20

El gen que codifica CFTR se ha identificado y secuenciado (véanse Gregory, R. J. y col. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. y col. (1990) Nature 347:358-362) (Riordan, J. R. y col. (1989) Science 245:1066-1073). Un defecto en este gen produce mutaciones en CFTR produciendo fibrosis quística ("FQ"), la enfermedad genética letal más común en los seres humanos. La fibrosis quística afecta aproximadamente a uno de cada 2.500 bebés en los Estados Unidos. Dentro de la población general de los Estados Unidos, hasta 10 millones de personas llevan una única copia del gen defectuoso sin efectos de enfermedad aparente. A diferencia, individuos con dos copias del gen asociado a FQ sufren los efectos debilitantes y letales de la FQ, que incluyen enfermedad pulmonar crónica.

25

En pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR expresadas endógenamente en epitelios respiratorios conducen a secreción apical de aniones reducida, causando un desequilibrio en el transporte de iones y fluido. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a la acumulación potenciada de moco en el pulmón y las infecciones microbianas acompañantes que, en último término, producen la muerte en pacientes con FQ. Además de enfermedades respiratorias, los pacientes con FQ normalmente sufren problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratar, produce la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad es disminuida entre mujeres con fibrosis quística. A diferencia de los graves efectos de dos copias del gen asociado a FQ, individuos con una única copia del gen asociado a FQ presentan elevada resistencia al cólera y a deshidratación resultante de diarrea - que quizás explica la frecuencia relativamente alta del gen de FQ dentro de la población.

30

35

El análisis de secuencias del gen de CFTR de cromosomas de FQ ha revelado diversas mutaciones causantes de enfermedad (Cutting, G. R. y col. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. y col. (1990) Cell 61:863-870; y Kerem, B-S. y col. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S y col. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha se han identificado > 1000 mutaciones causantes de enfermedad en el gen de FQ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una delección de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR, y se denomina comúnmente $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70 % de los casos de fibrosis quística y está asociado a una enfermedad grave.

40

La delección del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR previene el plegamiento correcto de la proteína nascente. Esto produce la incapacidad de la proteína mutante a salir del ER, y circular a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana está muy por debajo del observado en células que expresan CFTR natural. Además del tráfico alterado, la mutación produce selección defectuosa de canales. Juntos, el número reducido de canales en la membrana y la selección defectuosa conducen a un transporte de aniones reducido a través de epitelios que conducen a transporte de iones y fluido defectuoso (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han mostrado que los números reducidos de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, no obstante inferiores a CFTR natural (Dalemans y col. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning y col., arriba; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones causantes de enfermedad en CFTR que producen tráfico, síntesis y/o selección de canales defectuosa podrían regularse por incremento o por defecto para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

45

50

55

60

65

Aunque CFTR transporta diversas moléculas además de aniones, es evidente que esta función (el transporte de aniones) representa un elemento en un mecanismo importante de transporte de iones y agua a través del epitelio. Los otros elementos incluyen el canal de Na⁺ epitelial, ENaC, co-transportador Na⁺/2Cl⁻/K⁺, bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa y los canales de K⁺ de la membrana basolateral, que son responsables de la captación de cloruro en la célula.

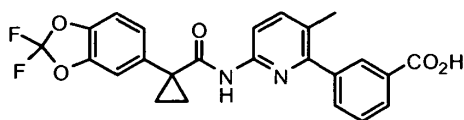
Estos elementos colaboran para lograr el transporte direccional a través del epitelio mediante su expresión y localización selectiva dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar por la actividad coordinada de ENaC y CFTR presente sobre la membrana apical y la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa y canales de Cl⁻ expresados sobre la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro del lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que puede entonces abandonar pasivamente la célula mediante canales de Cl⁻, produciendo un transporte vectorial. La disposición del co-transportador de Na⁺/2Cl⁻/K⁺, bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa y los canales de K⁺ de la membrana basolateral sobre la superficie basolateral y CFTR sobre el lado luminal coordinan la secreción de cloruro mediante CFTR sobre el lado luminal. Debido a que el agua es probable que nunca sea transportada activamente por sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de minúsculos gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo global de sodio y cloruro.

Como se ha tratado anteriormente, se cree que la delección del residuo 508 en ΔF508-CFTR impide el plegamiento correcto de la proteína naciente, produciendo la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE y trasladarse a la membrana plasmática. Como resultado, cantidades insuficientes de la proteína madura están presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de tejidos epiteliales es significativamente reducido. De hecho, se ha mostrado que este fenómeno celular de procesamiento del RE defectuoso de transportadores ABC por la maquinaria del RE es la base subyacente no solo para enfermedad de FQ, sino para una amplia gama de otras enfermedades aisladas y heredadas. Las dos formas en las que la maquinaria del RE puede fallar es tanto por pérdida de acoplamiento a la exportación del RE de las proteínas que conducen a degradación como por la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/erróneamente plegadas [Aridor M y col., *Nature Med.*, 5(7), pág. 745-751 (1999); Shastry, B.S. y col., *Neurochem. International*, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J. y col., *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP y col., *TIPS*, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P. y col., *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. El documento WO 2007/056341 A1 describe compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles como moduladores de transportadores de Casete de Unión a ATP ('ABC') o fragmentos de los mismos, que incluyen Reguladores de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística ('CFTR'). También se describen métodos para tratar enfermedades mediadas por transportadores de ABC usando los compuestos. El documento WO 2004/072038 A1 describe procesos para producir compuestos de diaril amina, o sales de los mismos, dichos procesos comprendiendo las etapas de acoplar un compuesto con una amina en presencia de una sal de metal alcalino o un catalizador de metal de transición. El documento WO 02/096421 A1 describe compuestos 5-sustituidos-2-arilpiridina. Se dice que tales compuestos son capaces de actuar como moduladores selectivos de receptores de CRF, y se dice que son útiles en el tratamiento de CNS y trastornos periféricos. Bazant et. al. (*Tetrahedron Letters*, vol. 9, no. 29, 1 de Enero de 1968, páginas 3303-3306) resume los resultados preliminares de la reducción de grupos funcionales orgánicos típicos por bis-(2-metoxietoxi) aluminio hidruro de sodio. Cerny Miloslav et. al. (*Collection of Czechoslovak Chemical Communications, Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Prague; CZ*, vol. 34, no. 3, 1 de Marzo de 1969, páginas 1025-1032) describe que el bis-(2-metoxietoxi) aluminio hidruro de sodio reduce los ácidos carboxílicos saturados así como los insaturados, sus ésteres o cloruros y anhídridos con un alto rendimiento a los alcoholes o dioles correspondientes.

El ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico en forma de sal se desvela en la publicación PCT internacional WO 2007056341 (estando dicha publicación incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad) como modulador de actividad de CFTR y, por tanto, útil en el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR tales como fibrosis quística. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de procedimientos económicos para la preparación de los ácidos cicloalquilcarboxamidopiridinabenzoicos descritos en el presente documento.

SUMARIO DE LA INVENCION

Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona procedimientos para preparar correctores de CFTR útiles en el tratamiento de fibrosis quística. Tales compuestos incluyen ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (en lo sucesivo "Compuesto 1") que tiene la siguiente estructura:



Compuesto 1

El Compuesto 1 y las composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles para tratar o reducir la gravedad de diversas enfermedades mediadas por CFTR. El Compuesto 1 está en una forma sustancialmente cristalina y libre de sal denominada Forma I como se describe y se caracteriza en el presente documento.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** es un patrón de difracción de rayos X calculado a partir de una estructura monocristalina del Compuesto 1 en la Forma I.

La **Figura 2** es un patrón de difracción de rayos X en polvo real del Compuesto 1 en la Forma I.

La **Figura 3** es una superposición de un patrón de difracción de rayos X calculada a partir de un monocristal del Compuesto 1 en la Forma I y un patrón de difracción de rayos X en polvo real del Compuesto 1 en la Forma I.

La **Figura 4** es un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Compuesto 1 en la Forma I.

La **Figura 5** es una representación conformacional del Compuesto 1 en la Forma I basada en análisis de rayos X del monocristal.

La **Figura 6** es una representación conformacional del Compuesto 1 en la Forma I basada en análisis de rayos X del monocristal a medida que se forma un dímero mediante los grupos ácido carboxílico.

La **Figura 7** es una representación conformacional del Compuesto 1 en la Forma I basada en análisis de rayos X del monocristal que muestra que las moléculas están apiladas las unas sobre las otras.

La **Figura 8** es una representación conformacional del Compuesto 1 en la Forma I basada en análisis de rayos X del monocristal que muestra una vista diferente (abajo a).

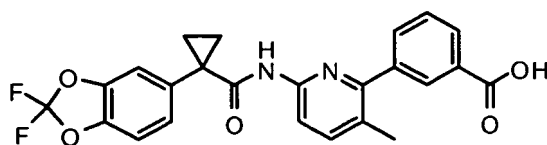
La **Figura 9** es un análisis de RMN 1H del Compuesto 1 en la Forma I en una suspensión de 50 mg/ml, 0,5 de metilcelulosa-polisorbato 80 en T(0).

La **Figura 10** es un análisis de RMN 1H del Compuesto 1 en la Forma I en una suspensión de 50 mg/ml, 0,5 de metilcelulosa-polisorbato 80 guardada a temperatura ambiente durante 24 horas.

La **Figura 11** es un análisis de RMN 1H del patrón de Compuesto 1 · HCl.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

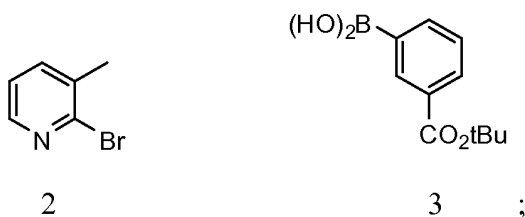
En el presente documento se divulga a un procedimiento de preparación del Compuesto 1:



Compuesto 1

que comprende las etapas de:

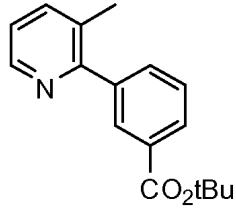
i) proporcionar 2-bromo-3-metilpiridina (Compuesto 2) y ácido 3-(t-butoxicarbonil)fenilborónico (Compuesto 3)



ii) acoplar de forma cruzada el Compuesto 2 y el Compuesto 3 en una mezcla bifásica que comprende agua, un disolvente orgánico, una base y un catalizador de metal de transición para producir el Compuesto 4

5

10



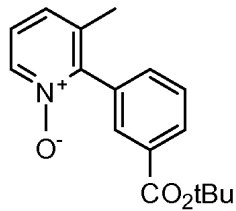
4 ;

15

iii) oxidar el Compuesto 4 para producir el Compuesto 5

20

25



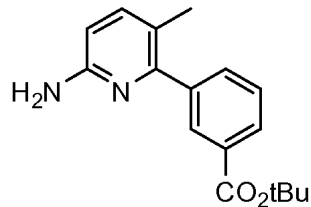
5 ;

30

iv) añadir un grupo amina a la posición 6 del resto piridilo para producir el Compuesto 6

35

40

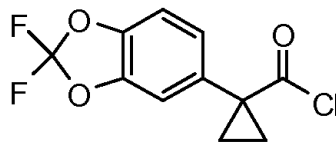


6 ;

45

v) hacer reaccionar el Compuesto 6 con el Compuesto 7

50

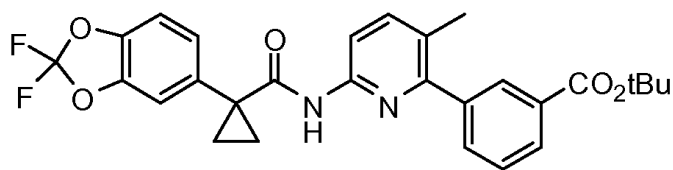


7

55

en un disolvente orgánico en presencia de una base para producir el Compuesto 8

60

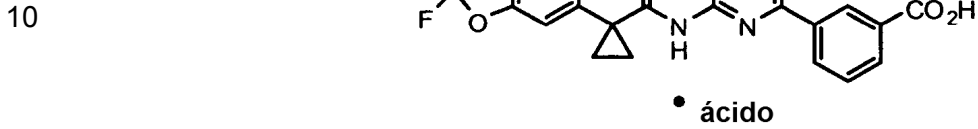


8 ;

65

5

5 vi) desesterificar el Compuesto 8 en una mezcla bifásica que comprende agua, un disolvente orgánico y un ácido para producir el Compuesto 9,



15 9 ;

20 vii) suspender o disolver el Compuesto 9 en un disolvente apropiado durante una cantidad eficaz de tiempo para producir el Compuesto 1, que es una forma libre del Compuesto 9 y algunas veces se denomina Forma I como se caracteriza en el presente documento.

25 En otros aspectos, el procedimiento de preparación del Compuesto 1 comprende la etapa de:

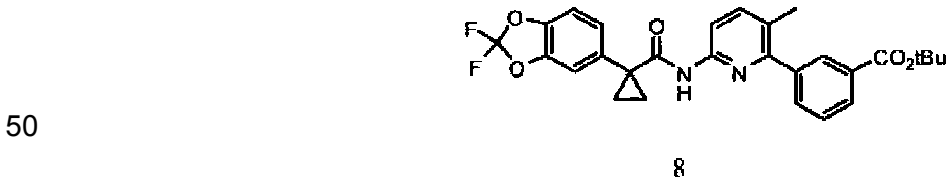
30 i) hacer reaccionar el Compuesto 6



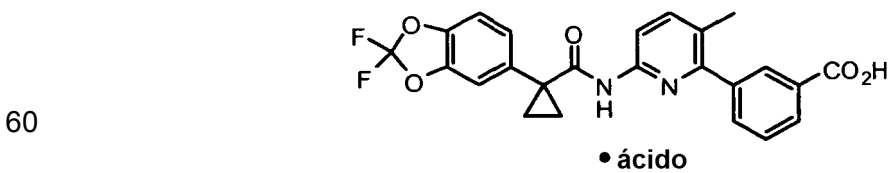
35 con el Compuesto 7



50 en un disolvente orgánico en presencia de una base para producir el Compuesto 8



65 ii) desesterificar el Compuesto 8 en una mezcla bifásica que comprende agua, un disolvente orgánico y un ácido para producir el Compuesto 9



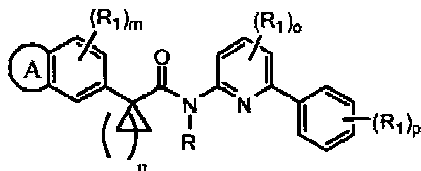
65 9 ;

iii) suspender o disolver el Compuesto 9 en un disolvente apropiado durante una cantidad eficaz de tiempo para producir el Compuesto 1.

5

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1:

10



15

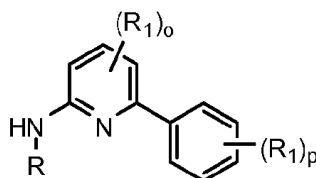
I

que comprende la etapa de:

20

ia) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6a:

25



30

6a

en la que

35

R es H, alifático C₁₋₆, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

40

R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆;

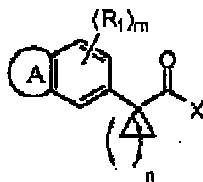
o es un número entero de 0 a 3 inclusive; y

45

p es un número entero de 0 a 5 inclusive;

con un compuesto de fórmula 7a:

50



55

7a

en la que

60

A es un anillo heterocicloalquilo condensado;

65

R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂; -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -

$\text{NR}^J\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^J)_2, -\text{COCOR}^J$;

R^J es hidrógeno o alifático C_{1-6} ;

5 m es un número entero de 0 a 3 inclusive;

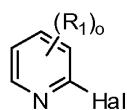
n es un número entero de 1 a 4 inclusive; y

10 X es un halógeno o OH;

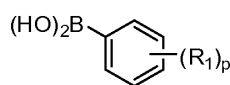
en un disolvente orgánico en presencia de una base.

15 En el procedimiento de acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula 6a se preparar por las etapas siguientes:

ib) proporcionar el Compuesto 2a y el Compuesto 3a



2a



3a ;

25 en las que

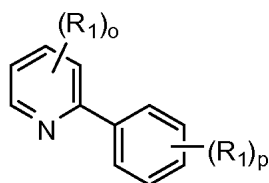
R_1 está seleccionado independientemente de $-\text{R}^J$, $-\text{OR}^J$, $-\text{N}(\text{R}^J)_2$, $-\text{NO}_2$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{haloalquilo C}_{1-4}$, $-\text{haloalcoxi C}_{1-4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^J)_2$, $-\text{NR}^J\text{C}(\text{O})\text{R}^J$, $-\text{SOR}^J$, $-\text{SO}_2\text{R}^J$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^J)_2$, $-\text{NR}^J\text{SO}_2\text{R}^J$, $-\text{COR}^J$, $-\text{CO}_2\text{R}^J$, $-\text{NR}^J\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^J)_2$, $-\text{COCOR}^J$;

30 R^J es hidrógeno o alifático C_{1-6} ;

o es un número entero de 0 a 4 inclusive; y

p es un número entero de 0 a 5 inclusive;

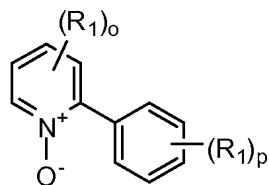
35 iib) acoplar de forma cruzada el Compuesto 2a y el Compuesto 3a en una mezcla bifásica que comprende agua, un disolvente orgánico, una base y un catalizador de metal de transición para producir el Compuesto 4a



4a ;

50 en la que R_1 , o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores;

iii) oxidar el Compuesto 4a para producir el Compuesto 5a

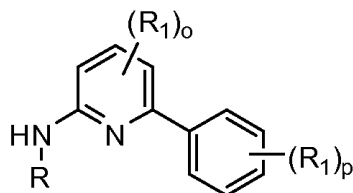


5a ;

65 en la que R_1 , o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores;

ivb) añadir un grupo amina a la posición 6 del resto piridilo para producir el Compuesto 6a

5



10

6a ;

15

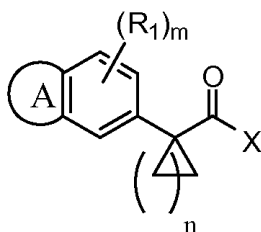
en la que la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de sulfonilo, y en la que R es H, alifático C₁₋₆, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

R₁, o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores.

20

En la presente documento se divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 7a:

25



30

en la que

35

A es un anillo de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo condensado;

R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J-N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

40

R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆;

m es un número entero de 0 a 3 inclusive;

45

n es un número entero de 1 a 4 inclusive; y

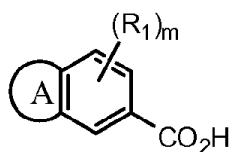
X es un haluro o OH;

50

que comprende las etapas de

ib) reducir el Compuesto 10b:

55



60

10b

en la que

65

A es un anillo de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo condensado;

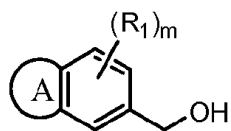
R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

5 R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆; y

m es un número entero de 0 a 3 inclusive,

con un agente reductor para producir el Compuesto 11b:

10



15

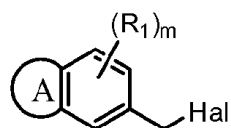
11b

20

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10b anterior;

ii) hacer reaccionar el Compuesto 11b con un agente de halogenación para producir el Compuesto 12b:

25



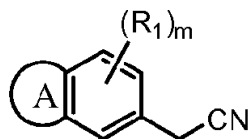
30

12b

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10b anterior, y Hal es un haluro;

iii) hacer reaccionar el Compuesto 12b con un cianuro para producir el Compuesto 13b:

35



40

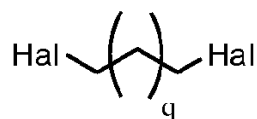
13b

45

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10b anterior;

iv) hacer reaccionar el Compuesto 13b con un compuesto de fórmula 13bb en presencia de una base:

50



55

13bb

60

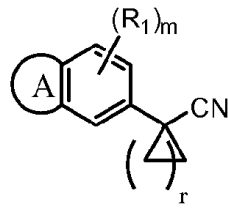
en la que

Hal es un haluro; y

q es un número entero de 0 a 3 inclusive; para producir un compuesto de fórmula 14b:

65

5



10

14b

15

en la que

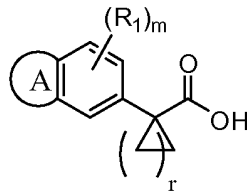
r es un número entero de 1 a 4 inclusive; y

el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10b anterior;

20

vb) hacer reaccionar secuencialmente el Compuesto 14b con una base de hidróxido y ácido para formar el Compuesto 15b, que es el Compuesto 7a cuando X = OH:

25



30

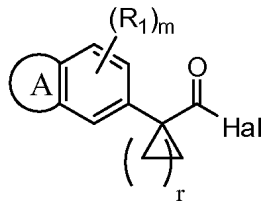
15b

35

en la que r, el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 14b anterior; y

vib) hacer reaccionar el Compuesto 15b con un agente de halogenación para formar el Compuesto 16b, que es el Compuesto 7a cuando X = haluro:

40



45

16b

50

en la que

Hal es haluro; y

55

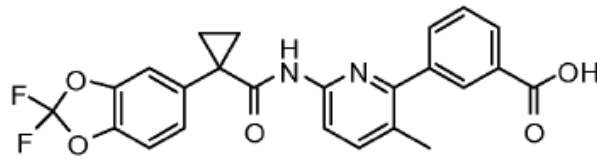
r, el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 14b anterior.

60

Se divulga en la presente un procedimiento para preparar el Compuesto 1 a partir del compuesto 9 siguiente:

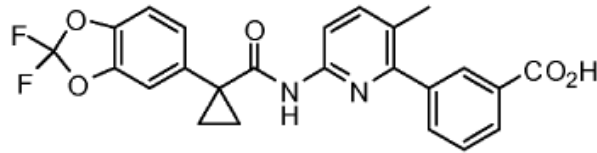
65

5



1

10



• HCl

15

20

9

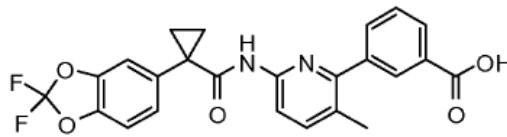
;

comprendiendo dicho procedimiento la etapa de suspender el Compuesto 9 en un disolvente apropiado y agitar durante una cantidad eficaz de tiempo para producir el Compuesto 1.

25

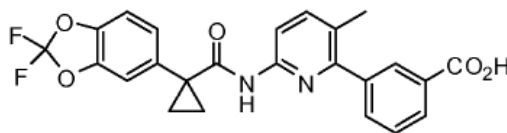
Se divulga en la presente un procedimiento para preparar el Compuesto 1 a partir del siguiente Compuesto 9:

30



1

35



• HCl

40

45

9

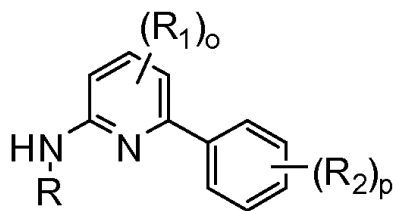
;

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de suspender el Compuesto 9, añadir NaOH acuoso y efectuar la recristalización para producir el Compuesto 1.

50

En el presente documento se divulga un compuesto de fórmula 6b:

55



60

6b

65 en la que,

R es H, alifático C₁₋₆, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

5 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆;

10 o es un número entero de 0 a 3 inclusive; y

p es un número entero de 0 a 5 inclusive.

15 Definiciones

Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones deben aplicarse a menos que se indique lo contrario.

20 El término "CFTR" como se usa en el presente documento significa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o una mutación del mismo que puede regular actividad, que incluye, pero no se limita a, ΔF508 CFTR y G551D CFTR (véase, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, para mutaciones de CFTR).

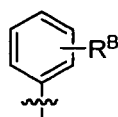
25 Como se usa en el presente documento, "cristalino" se refiere a compuestos o composiciones en las que las unidades estructurales están dispuestas en patrones geométricos fijos o redes cristalinas, de manera que los sólidos cristalinos tienen orden de intervalo largo rígido. Las unidades estructurales que constituyen la estructura cristalina pueden ser átomos, moléculas o iones. Los sólidos cristalinos muestran puntos de fusión determinados.

30 Como se reconoce en la técnica, el ligando bidentado (dppf) como en Pd(dppf)Cl₂ representa difenilfosfinoferroceno y como fórmula Ph₂PC₅H₄FeC₅H₄PPh₂.

El término "modular" como se usa en el presente documento significa aumentar o disminuir, por ejemplo, la actividad, una cantidad medible.

35 Como se describe en el presente documento, un enlace dibujado de un sustituyente al centro de un anillo dentro de un sistema de múltiples anillos (como se muestra más adelante) representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible en cualquiera de los anillos dentro del sistema de múltiples anillos. Por ejemplo, la Figura a representa la posible sustitución en cualquiera de las posiciones mostradas en la Figura b.

40



45

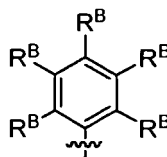


Figura a

Figura b

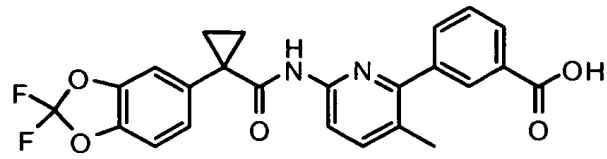
50 A menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, además de mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca de otro modo, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos o correctores de CFTR con perfil terapéutico mejorado.

60

En la presente se divulga un procedimiento de preparación del Compuesto 1:

65

5



Compuesto 1.

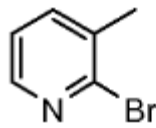
10

En algunos aspectos, el procedimiento para preparar el Compuesto 1 comprende las etapas de:

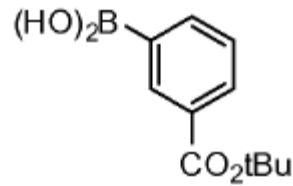
15

i) proporcionar 2-bromo-3-metilpiridina (Compuesto 2) y ácido 3-(t-butoxicarbonil)fenilborónico (Compuesto 3)

20



2



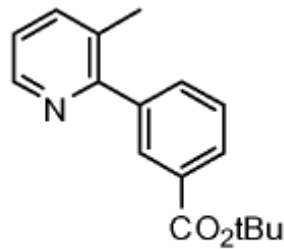
3

;

25

ii) acoplar de forma cruzada el Compuesto 2 y el Compuesto 3 en una mezcla bifásica que comprende agua, un primer disolvente orgánico, una primera base y un catalizador de metal de transición para producir el Compuesto 4,

30



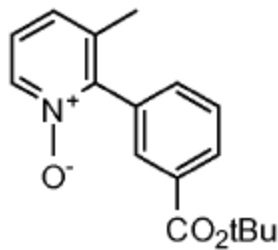
4

;

40

iii) oxidar el Compuesto 4 para producir el Compuesto 5

45



5

;

50

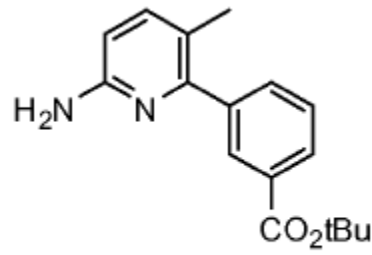
55

60

iv) añadir un grupo amina a la posición 6 del resto piridilo para producir el Compuesto 6 5

65

5

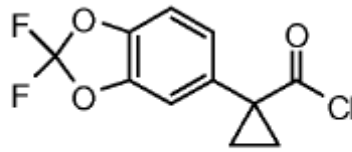


10

6 ;

15 v) hacer reaccionar el Compuesto 6 con el Compuesto 7

20

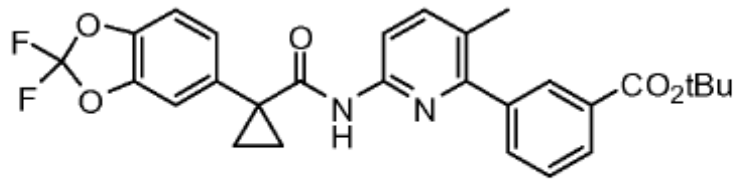


25

7

en un segundo disolvente orgánico en presencia de una segunda base para producir el Compuesto 8

30



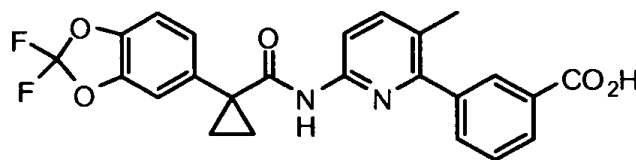
35

8 ;

40 vi) desesterificar el Compuesto 8 en una mezcla bifásica que comprende agua, un tercer disolvente orgánico y un primer ácido para producir el Compuesto 9,

45

50



55

• ácido

60

9 ;

vii) suspender o disolver el Compuesto 9 en un disolvente apropiado durante una cantidad eficaz de tiempo para producir el Compuesto 1.

65

- En algunos aspectos, el primer disolvente orgánico es un disolvente aprótico.
- En algunos aspectos, el primer disolvente orgánico está seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo.
- En algunos aspectos, el primer disolvente orgánico está seleccionado de acetonitrilo, tolueno, benceno o xilenos. En algunos aspectos, el primer disolvente orgánico es tolueno.
- En otros aspectos, el primer disolvente orgánico es un disolvente prótico. En algunos aspectos, el primer disolvente orgánico está seleccionado de metanol, etanol o isopropanol.
- En algunos aspectos, la primera base es una base inorgánica.
- En algunos aspectos, la primera base está seleccionada de carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, carbonato sódico, fosfato de sodio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.
- En algunos otros aspectos, la primera base está seleccionada de carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En todavía otras realizaciones, la primera base está seleccionada de carbonato de potasio.
- En algunos aspectos, el catalizador de metal de transición es un catalizador a base de paladio.
- En algunos aspectos, el catalizador a base de paladio está seleccionado de acetato de paladio (II), Pd(dppf)Cl₂, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tria(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En todavía otras realizaciones, el catalizador a base de paladio es Pd(dppf)Cl₂.
- En algunos aspectos, la reacción de acoplamiento cruzada se realiza a entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C.
- En otros aspectos, la reacción de acoplamiento cruzada se realiza a entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 90 °C. En todavía otros aspectos, la reacción de acoplamiento cruzada se realiza a aproximadamente 80 °C.
- En algunos aspectos, la reacción de oxidación se lleva a cabo usando un peróxido.
- En algunos aspectos, la reacción de oxidación se lleva a cabo usando un peróxido seleccionado de urea-peróxido de hidrógeno, ácido peracético, peróxido de metiletilcetona, peróxido de sodio, peróxido de hidrógeno, peróxido de potasio, peróxido de litio, peróxido de bario, peróxido de calcio, peróxido de estroncio, peróxido de magnesio, peróxido de cinc, peróxido de cadmio o peróxido de mercurio. En algunos aspectos, la reacción de oxidación se lleva a cabo usando ácido peracético.
- En algunos aspectos, la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un anhídrido.
- En algunos aspectos, la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un anhídrido seleccionado de anhídrido acético, anhídrido ftálico o anhídrido maleico. En algunos aspectos, la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de anhídrido ftálico.
- En algunos aspectos, la reacción de oxidación se realiza a entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 65 °C.
- En algunos aspectos, la reacción de oxidación se realiza a entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 55 °C. En todavía otras realizaciones, la reacción de oxidación se realiza a aproximadamente 45 °C.
- En algunos aspectos, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de sulfonilo.
- En algunos aspectos, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de sulfonilo seleccionado de cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de metanosulfonilo o anhídrido p-toluenosulfónico. En algunos aspectos, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de anhídrido metanosulfónico.
- En algunos aspectos, la reacción de aminación se lleva a cabo a temperatura ambiente.
- En algunos aspectos, el reactivo de aminación usado en la reacción de aminación es una alcoholamina.

En algunos aspectos, el reactivo de aminación usado en la reacción de aminación es una alcoholamina seleccionada de metanolamina, etanolamina, propanolamina, butanolamina, pentanolamina o hexanolamina. En algunos aspectos, el reactivo de aminación usado en la reacción de aminación es etanolamina.

5 En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es un disolvente aprótico.

10 En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo. En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es tolueno.

En algunos aspectos, la segunda base es una base orgánica.

15 En algunos aspectos, la segunda base es una base orgánica seleccionada de trietilamina, trimetilamina, metilamina, dietilamina, tripropilamina, etilmetilamina, dietilmetilamina o piridina. En algunos aspectos, la segunda base es trietilamina.

20 En algunos aspectos, la reacción entre el Compuesto 6 y el Compuesto 7 se lleva a cabo en presencia de una amina catalítica. En algunos aspectos, la reacción entre el Compuesto 6 y el Compuesto 7 se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina.

En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es un disolvente aprótico.

25 En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo. En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es acetonitrilo.

30 En algunos aspectos, el primer ácido es un ácido inorgánico.

En algunos aspectos, el primer ácido es un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o bórico. En algunos aspectos, el primer ácido es ácido clorhídrico.

35 En algunos aspectos, la reacción de desesterificación se realiza a entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 60 °C.

40 En otros aspectos, la reacción de desesterificación se realiza a entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 50 °C. En otros aspectos más, la reacción de desesterificación se realiza a aproximadamente 40 °C.

En algunos aspectos, el disolvente apropiado está seleccionado de agua o una mezcla de alcohol/agua. En algunos aspectos, el disolvente apropiado está seleccionado de agua o una mezcla de aproximadamente 50% de metanol/agua. En otros aspectos, el disolvente apropiado es agua.

45 En algunos aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

50 En algunos aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 18 horas. En otros aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 horas. En otros aspectos más, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 horas.

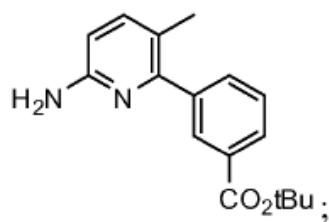
En otros aspectos, el procedimiento comprende además la etapa de filtrar la suspensión del Compuesto 1 o concentrar la solución del Compuesto 1 para efectuar la recristalización y filtrar el Compuesto 1 recristalizado.

55 En otros aspectos, el Compuesto 1 se purifica adicionalmente por recristalización en un disolvente orgánico. Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, cumeno, anisol, 1-butanol, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, metil-t-butil éter, metilisobutilcetona o 1-propanol/agua (a diversas relaciones). Por ejemplo, en una realización, el Compuesto 1 se disuelve en 1-butanol a aproximadamente 75 °C hasta que se disuelve completamente. El enfriamiento de la solución a aproximadamente 10 °C a una tasa de aproximadamente 0,2 °C/min da cristales del Compuesto 1 que pueden aislarse por filtración.

60 En otros aspectos, el procedimiento para preparar el Compuesto 1 comprende la etapa de:

65 i) hacer reaccionar el Compuesto 6

5

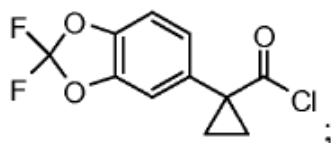


10

6

con el Compuesto 7

15



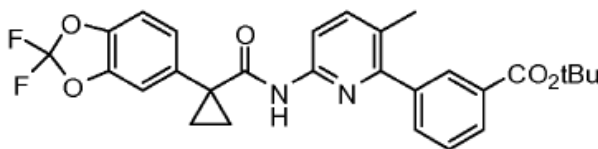
20

7,

25

en un segundo disolvente orgánico en presencia de una segunda base para producir el Compuesto 8

30

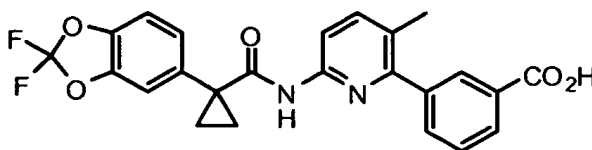


35

8

ii) desesterificar el Compuesto 8 en una mezcla bifásica que comprende agua, un tercer disolvente orgánico y un primer ácido para producir el Compuesto 9

40



45

• ácido

9

50

iii) suspender o disolver el Compuesto 9 en un disolvente apropiado durante una cantidad eficaz de tiempo para producir el Compuesto 1.

En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es un disolvente aprótico.

55

En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidiona o sulfóxido de dimetilo. En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es tolueno.

60

En algunos aspectos, la segunda base es una base orgánica.

En algunos aspectos, la segunda base es una base orgánica seleccionada de trietilamina, trimetilamina, metilamina, dietilamina, tripropilamina, etilmetilamina, dietilmetilamina o piridina. En algunos aspectos, la segunda base es trietilamina.

65

En algunos aspectos, la reacción entre el Compuesto 6 y el Compuesto 7 se lleva a cabo en presencia de una amina catalítica. En algunos aspectos, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina.

5 En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es un disolvente aprótico.

En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo. En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es acetonitrilo.

En algunos aspectos, el primer ácido es un ácido inorgánico.

15 En algunos aspectos, el primer ácido es un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o bórico. En algunos aspectos, el primer ácido es ácido clorhídrico.

En algunos aspectos, la reacción de desesterificación se realiza a entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 60 °C.

20 En otros aspectos, la reacción de desesterificación se realiza a entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 50 °C. En otros aspectos más, la reacción de desesterificación se realiza a aproximadamente 40 °C.

25 En algunos aspectos, el disolvente apropiado está seleccionado de agua o una mezcla de alcohol/agua. En algunos aspectos, el disolvente apropiado está seleccionado de agua o una mezcla de aproximadamente 50 % de metanol/agua. En otros aspectos, el disolvente apropiado es agua.

En algunos aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

30 En algunos aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 18 horas. En otros aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 horas. En otros aspectos más, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 horas.

35 En otros aspectos, el procedimiento comprende además la etapa de filtrar la suspensión del Compuesto 1 o concentrar la solución del Compuesto 1 para efectuar la recristalización y filtrar el Compuesto 1 recristalizado.

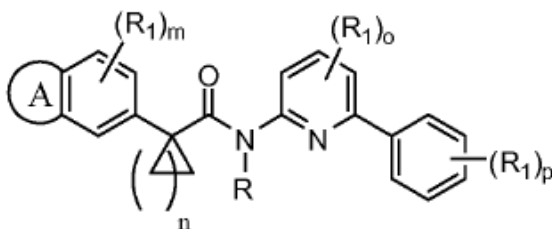
En algunos aspectos, el Compuesto 1 se purifica adicionalmente por recristalización en un disolvente orgánico. En otros aspectos, el Compuesto 1 se purifica adicionalmente por recristalización en un disolvente orgánico. Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, cumeno, anisol, 1-butanol, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, metil-t-butil éter, metilisobutilcetona o 1-propanol/agua (a diversas relaciones). Por ejemplo, en una realización, el Compuesto 1 se disuelve en 1-butanol a aproximadamente 75 °C hasta que se disuelve completamente. El enfriamiento de la solución a aproximadamente 10 °C a una tasa de aproximadamente 0,2 °C/min da cristales del Compuesto 1 que pueden aislarse por filtración.

45

En la presente se divulga un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1:

50

55

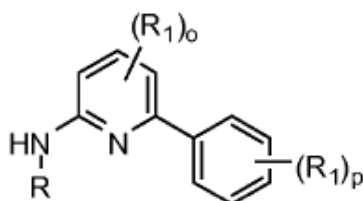


60

1

que comprende la etapa de:

65 ia) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6a:



6a

en la que

R es H, alifático C₁₋₆, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

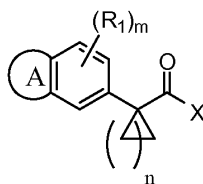
R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆;

o es un número entero de 0 a 3 inclusive; y

p es un número entero de 0 a 5 inclusive;

con un compuesto de fórmula 7a:



7a

en la que

A es un anillo heterocicloalquilo condensado;

R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆;

m es un número entero de 0 a 3 inclusive;

n es un número entero de 1 a 4 inclusive; y

X es un halógeno o OH;

en un segundo disolvente orgánico en presencia de una segunda base.

En algunas realizaciones, el segundo disolvente orgánico es un disolvente aprótico.

En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo. En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es tolueno.

En algunos aspectos, la segunda base es una base orgánica.

En algunas realizaciones, la segunda base es una base orgánica seleccionada de trietilamina, trimetilamina,

metilamina, dietilamina, tripropilamina, etilmetilamina, dietilmetilamina o piridina. En algunas realizaciones, la segunda base es trietilamina.

5 En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto 6a con el Compuesto 7a se lleva a cabo en presencia de una amina catalítica. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina.

10 En algunas realizaciones, si R1 en el anillo de fenilo en la fórmula 1 es un éster, el procedimiento comprende además desesterificar el compuesto en una mezcla bifásica que comprende agua, un tercer disolvente orgánico y un primer ácido para dar una sal de ácido.

15 En algunas realizaciones, el tercer disolvente orgánico es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo. En algunas realizaciones, el tercer disolvente orgánico es acetonitrilo.

En algunas realizaciones, el primer ácido es un ácido inorgánico.

20 En algunas realizaciones, el tercer ácido es un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o bórico. En algunas realizaciones, el primer ácido es ácido clorhídrico.

En algunas realizaciones, la reacción de desesterificación se realiza a entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 60 °C.

25 En otras realizaciones, la reacción de desesterificación se realiza a entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 50 °C. En otras realizaciones más, la reacción de desesterificación se realiza a aproximadamente 40 °C.

30 En algunas realizaciones, la sal de ácido puede convertirse en la forma libre, Forma I, suspendiendo o disolviendo la sal de ácido en un disolvente apropiado durante una cantidad eficaz de tiempo.

35 En algunas realizaciones, el disolvente apropiado está seleccionado de agua o una mezcla de alcohol/agua. En algunas realizaciones, el disolvente apropiado está seleccionado de agua o una mezcla de aproximadamente 50 % de metanol/agua. En otras realizaciones, el disolvente apropiado es agua.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

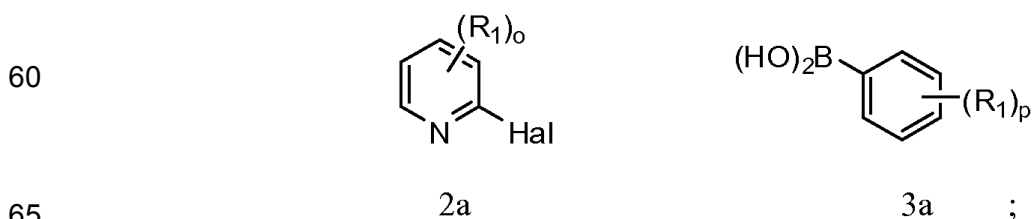
40 En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 18 horas. En otras realizaciones, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 horas. En otras realizaciones más, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 horas.

45 En otras realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de filtrar la suspensión del compuesto de fórmula 1 en la Forma I, o concentrar la solución del compuesto de fórmula 1 en la Forma I, para efectuar la recristalización y filtrar el Compuesto recristalizado de fórmula 1 en la Forma I.

50 En otras realizaciones, el Compuesto 1 se purifica adicionalmente por recristalización en un disolvente orgánico. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, cumeno, anisol o 1-butanol. Por ejemplo, en una realización, el Compuesto 1 se disuelve en 1-butanol a aproximadamente 75 °C hasta que se disuelve completamente. El enfriamiento de la solución a aproximadamente 10 °C a una tasa de aproximadamente 0,2 °C/min da cristales del Compuesto 1 que pueden aislarse por filtración.

55 En la presente invención, el compuesto de fórmula 6a se prepara por las etapas siguientes:

ib) proporcionar el compuesto 2a y el compuesto 3a,



en la que

5 R_1 está seleccionado independientemente de $-R^J$, $-OR^J$, $-N(R^J)_2$, $-NO_2$, halógeno, $-CN$, $-haloalquilo$ C_{1-4} , $-haloalcoxi$ C_{1-4} , $-C(O)N(R^J)_2$, $-NR^J C(O)R^J$, $-SOR^J$, $-SO_2R^J$, $-SO_2N(R^J)_2$, $-NR^J SO_2R^J$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^J SO_2N(R^J)_2$, $-COCOR^J$;

R^J es hidrógeno o alifático C_{1-6} ;

10 o es un número entero de 0 a 4 inclusive; y

p es un número entero de 0 a 5 inclusive;

15 iib) acoplar de forma cruzada el Compuesto 2a y el Compuesto 3a en una mezcla bifásica que comprende agua, un primer disolvente orgánico, una primera base y un catalizador de metal de transición para producir el Compuesto 4a



4a ;

30 en la que R_1 , o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores;

iiib) oxidar el Compuesto 4a para producir el Compuesto 5a



5a ;

45 en la que R_1 , o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores;

ivb) añadir un grupo amina a la posición 6 del resto piridilo para producir el Compuesto 6a



6a ;

60 en la que

R es H, alifático C_{1-6} , arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

65 R_1 , o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores.

En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa iib) es un disolvente aprótico.

5 En algunas realizaciones, el primer disolvente orgánico está seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo.

10 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa iib) está seleccionado de acetonitrilo, tolueno, benceno o xilenos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa iib) es tolueno.

En otras realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa iib) es un disolvente prótico. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa iib) está seleccionado de metanol, etanol o isopropanol.

15 En algunas realizaciones, la base en la etapa iib) es una base inorgánica.

En algunas realizaciones, la base en la etapa iib) está seleccionada de carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, carbonato sódico, fosfato de sodio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.

20 En algunas otras realizaciones, la base en la etapa iib) está seleccionada de carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En todavía otras realizaciones, la base en la etapa iib) es carbonato de potasio.

En algunas realizaciones, el catalizador de metal de transición es un catalizador a base de paladio.

25 En algunas realizaciones, el catalizador a base de paladio está seleccionado de acetato de paladio (II), Pd(dppf)Cl₂, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0). En todavía otras realizaciones, el catalizador a base de paladio es Pd(dppf)Cl₂.

30 En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento cruzada se realiza a entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C.

35 En otras realizaciones, la reacción de acoplamiento cruzada se realiza a entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 90 °C. En todavía otras realizaciones, la reacción de acoplamiento cruzada se realiza a aproximadamente 80 °C.

En algunas realizaciones, la reacción de oxidación se lleva a cabo usando un peróxido.

40 En algunas realizaciones, la reacción de oxidación se lleva a cabo usando un peróxido seleccionado de urea- peróxido de hidrógeno, ácido peracético, peróxido de metiletilcetona, peróxido de sodio, peróxido de hidrógeno, peróxido de potasio, peróxido de litio, peróxido de bario, peróxido de calcio, peróxido de estroncio, peróxido de magnesio, peróxido de cinc, peróxido de cadmio o peróxido de mercurio. En algunas realizaciones la reacción de oxidación se lleva a cabo usando ácido peracético.

45 En algunas realizaciones, la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un anhídrido.

En algunas realizaciones, la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un anhídrido seleccionado de anhídrido acético, anhídrido ftálico o anhídrido maleico. En algunas realizaciones, la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de anhídrido ftálico.

50 En algunas realizaciones, la reacción de oxidación se realiza a entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 65 °C.

55 En algunas realizaciones, la reacción de oxidación se realiza a entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 55 °C. En todavía otras realizaciones, la reacción de oxidación se realiza a aproximadamente 45 °C.

En algunas realizaciones, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de sulfonilo.

60 En algunas realizaciones, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de sulfonilo seleccionado de cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de metanosulfonilo o anhídrido p-toluenosulfónico. En algunas realizaciones, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de anhídrido metanosulfónico.

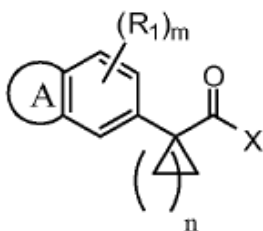
65

En algunas realizaciones, la reacción de aminación se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, el reactivo de aminación usado en la reacción de aminación es una alcoholamina.

5 En algunas realizaciones, el reactivo de aminación usado en la reacción de aminación es una alcoholamina seleccionada de metanolamina, etanolamina, propanolamina, butanolamina, pentanolamina o hexanolamina. En algunas realizaciones, el reactivo de aminación usado en la reacción de aminación es etanolamina.

10 En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 7a:



7a

25 en la que

A es un anillo de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo condensado;

30 R_1 está seleccionado independientemente de $-R^J$, $-OR^J$, $-N(R^J)_2$, $-NO_2$, halógeno, $-CN$, $-haloalquilo C_{1-4}$, $-haloalcoxi C_{1-4}$, $-C(O)N(R^J)_2$, $-NR^J C(O)R^J$, $-SOR^J$, $-SO_2R^J$, $-SO_2N(R^J)_2$, $-NR^J SO_2R^J$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^J SO_2N(R^J)_2$, $-COCOR^J$;

R^J es hidrógeno o alifático C_{1-6} ;

35 m es un número entero de 0 a 3 inclusive;

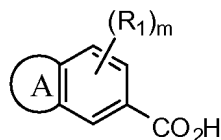
n es un número entero de 1 a 4 inclusive; y

40 X es un haluro o OH;

que comprende las etapas de

ic) reducir el Compuesto 10a en un disolvente orgánico:

45



10a

55

en la que

A es un anillo de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo condensado;

60

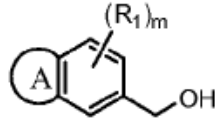
R_1 está seleccionado independientemente de $-R^J$, $-OR^J$, $-N(R^J)_2$, $-NO_2$, halógeno, $-CN$, $-haloalquilo C_{1-4}$, $-haloalcoxi C_{1-4}$, $-C(O)N(R^J)_2$, $-NR^J C(O)R^J$, $-SOR^J$, $-SO_2R^J$, $-SO_2N(R^J)_2$, $-NR^J SO_2R^J$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^J SO_2N(R^J)_2$, $-COCOR^J$;

65 R^J es hidrógeno o alifático C_{1-6} ; y

m es un número entero de 0 a 3 inclusive,

con un agente reductor para producir el Compuesto 11a:

5



10

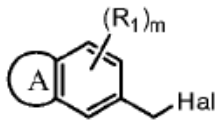
11a

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10a anterior;

15

iic) hacer reaccionar el Compuesto 11a con un primer agente de halogenación en un disolvente orgánico para producir el Compuesto 12a:

20



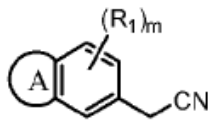
25

12a

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10a anterior, y Hal es un haluro;

iiic) hacer reaccionar el Compuesto 12a con un cianuro para producir el Compuesto 13a:

30



35

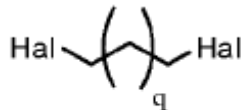
13a

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10a anterior;

40

ivc) hacer reaccionar el Compuesto 13a con un compuesto de fórmula 13aa en presencia de una base:

45



50

13aa

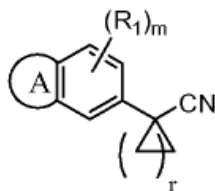
en la que

Hal es un haluro; y

55

q es un número entero de 0 a 3 inclusive; para producir un compuesto de fórmula 14a:

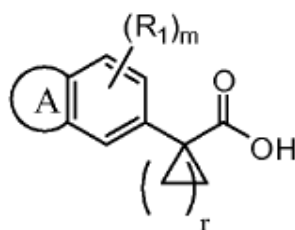
60



65

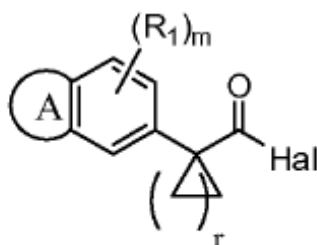
14a

- 5 en la que
- r es un número entero de 1 a 4 inclusive; y
- 10 el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10a anterior;
- 15 vc) hacer reaccionar secuencialmente el Compuesto 14a con una base de hidróxido y un ácido para formar el Compuesto 15a, que es el Compuesto 7a cuando X = OH:



15a

- 25 en la que r, el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 14a anterior; y
- 30 vic) hacer reaccionar el Compuesto 15a con un segundo agente de halogenación en un disolvente orgánico para formar el Compuesto 16a, que es el Compuesto 7a cuando X = haluro:



16a

- 45 en la que
- 50 Hal es Haluro; y
- r, el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 14a anterior.
- 55 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa ic) es un disolvente aprótico.
- En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa ic) es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N- dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo.
- 60 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa ic) está seleccionado de acetonitrilo, tolueno, benceno o xilenos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa ic) es tolueno.
- 65 En algunas realizaciones, el agente reductor es un hidruro.

- 5 En algunas realizaciones, el agente reductor es hidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio o hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio. En algunas realizaciones, el agente reductor es hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio.
- 10 En algunas realizaciones, la reacción de reducción se realiza a entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 20 °C. En otras realizaciones, la reacción de reducción se realiza a entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 40 °C.
- 15 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa iic) es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo.
- 20 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa iic) está seleccionado de acetonitrilo, tolueno, metil-t-butil éter, benceno o xilenos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa iic) es metil-t-butil éter.
- 25 En algunas realizaciones, el primer agente de halogenación es un haluro de tionilo. En otras realizaciones, el primer agente de halogenación es cloruro de tionilo.
- 30 En algunas realizaciones, la reacción entre el Compuesto 11a y el primer agente de halogenación se realiza a entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 35 °C. En otras realizaciones, la reacción de halogenación se realiza a entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C.
- 35 En algunas realizaciones, el cianuro es un cianuro de metal alcalino. En otras realizaciones, el cianuro es cianuro de sodio.
- 40 En algunas realizaciones, el Compuesto 19 se disuelve en un disolvente orgánico y se añade a una suspensión de un cianuro de metal alcalino. En otras realizaciones, el disolvente orgánico es DMSO.
- 45 En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto 12a con un cianuro se realiza a entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 60 °C. En otras realizaciones, la reacción se realiza a entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C. En otras realizaciones, la reacción se realiza a entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 40 °C.
- 50 En algunas realizaciones, la base en la etapa ivc) es una base inorgánica.
- 55 En algunas realizaciones, la base en la etapa ivc) está seleccionada de carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, carbonato sódico, fosfato de sodio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.
- 60 En algunas realizaciones, la base en la etapa ivc) es hidróxido sódico o hidróxido potásico. En algunas realizaciones, la base en la etapa ivc) es hidróxido potásico.
- 65 En algunas realizaciones, el Compuesto 13aa está seleccionado de dicloroetano, dicloropropano, diclorobutano, dicloropentano, dibromoetano, dibromopropano, dibromobutano, dibromopentano, 1-bromo-2-cloroetano, 1-bromo-3-cloropropano, 1-bromo-4-clorobutano o 1-bromo-5-cloropentano.
- 70 En algunas realizaciones, el Compuesto 13aa es 1-bromo-2-cloroetano.
- 75 En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto 13a con un compuesto de fórmula 13aa se realiza a entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a aproximadamente 70 °C.
- 80 En algunas realizaciones, la base de hidróxido es hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido potásico. En otras realizaciones, la base de hidróxido es hidróxido sódico.
- 85 En algunas realizaciones, el segundo ácido es un ácido inorgánico. En algunas realizaciones, el segundo ácido está seleccionado de ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o bórico. En algunas realizaciones, el segundo ácido es ácido clorhídrico.
- 90 En algunas realizaciones, la reacción secuencial del Compuesto 14a con base de hidróxido y segundo

ácido se realiza a entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a aproximadamente 80 °C.

5 En algunas realizaciones, el tratamiento del Compuesto 14a con una base de hidróxido se hace en presencia de un codisolvente. En otras realizaciones, el codisolvente es un alcohol. En otras realizaciones, el alcohol es etanol.

10 En algunas realizaciones, después del tratamiento del Compuesto 14a con una base de hidróxido, se aísla antes del tratamiento con un segundo ácido. En otras realizaciones, se aísla como una base diferente de la que se usó para hidrolizar el Compuesto 14a. En otras realizaciones, la base diferente usada es ciclohexilamina para formar la sal de ciclohexilamonio.

En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa vic) es un disolvente aprótico.

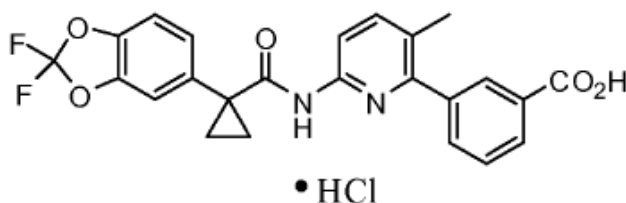
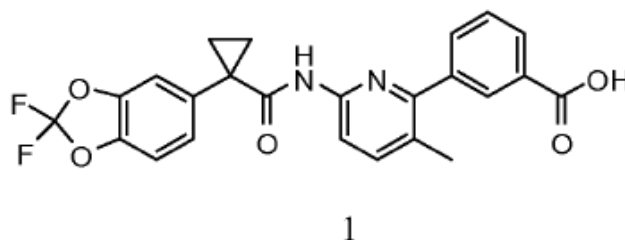
15 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa vic) es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo.

20 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa vic) está seleccionado de acetonitrilo, tolueno, benceno o xilenos. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico en la etapa vic) es tolueno.

25 En algunas realizaciones, el segundo agente de halogenación es un haluro de tionilo. En algunas realizaciones el segundo agente de halogenación es cloruro de tionilo.

30 En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto 15a con un segundo agente de halogenación se realiza a entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a aproximadamente 70 °C.

En la presente se divulga un procedimiento para preparar el Compuesto 1 a partir del compuesto 9 siguiente:

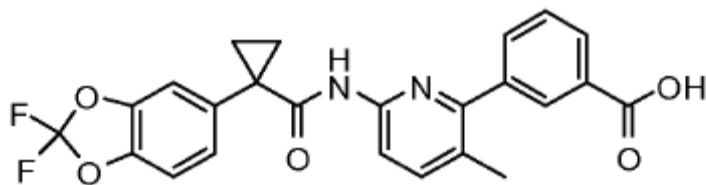


55 ;

60 comprendiendo dicho procedimiento la etapa de suspender el Compuesto 9 en un disolvente apropiado y agitar durante una cantidad eficaz de tiempo para producir el Compuesto 1.

65 En la presente se divulga un procedimiento para preparar el Compuesto 1 a partir del compuesto 9 siguiente:

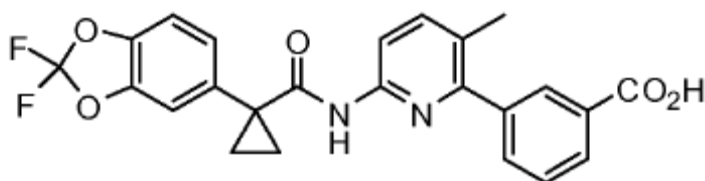
5



1

10

15



• HCl

20

9

25

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de suspender el Compuesto 9, añadir NaOH acuoso y efectuar la recristalización para producir el Compuesto 1.

30

En algunos aspectos, la recristalización se logra añadiendo HCl concentrado.

En algunos aspectos, el disolvente apropiado es agua o una mezcla de aproximadamente 50 % de metanol/agua. En algunos aspectos, el disolvente apropiado es agua.

35

En algunos aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 18 horas. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 12 horas. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de tiempo es entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 6 horas.

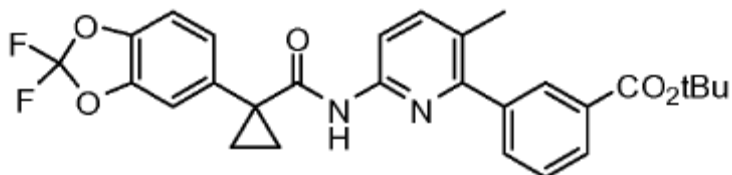
40

En algunos aspectos, el procedimiento comprende además la etapa de filtrar la suspensión del Compuesto 1.

45

En otros aspectos, el Compuesto 9 se produce a partir del siguiente Compuesto 8:

50



8

55

comprendiendo dicho procedimiento la etapa de desesterificar el Compuesto 8 en una mezcla bifásica que comprende agua, un tercer disolvente orgánico y un primer ácido para producir el Compuesto 9.

60

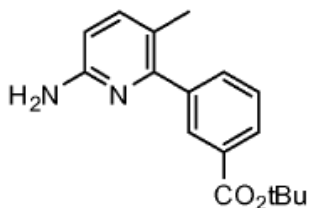
En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es un disolvente aprótico. En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidiona o sulfóxido de dimetilo. En algunos aspectos, el tercer disolvente orgánico es acetonitrilo.

65

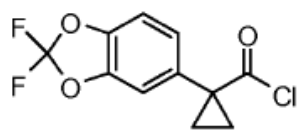
En algunos aspectos, el primer ácido es un ácido inorgánico. En algunos aspectos, el primer ácido está seleccionado de ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o bórico. En algunos aspectos, el primer ácido es ácido clorhídrico.

En algunos aspectos, la reacción de desesterificación se realiza a entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 60 °C. En algunos aspectos, la reacción de desesterificación reacción se realiza a entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 50 °C. En algunos aspectos, la reacción de desesterificación se realiza a aproximadamente 40 °C.

En algunos aspectos, el compuesto 8 se prepara a partir del compuesto 6 y el compuesto 7 siguientes:

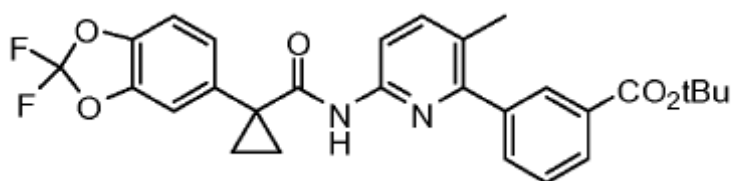


6



7,

comprendiendo dicho procedimiento la etapa hacer reaccionar el Compuesto 6 con el Compuesto 7 en un segundo disolvente orgánico en presencia de una segunda base para producir el Compuesto 8

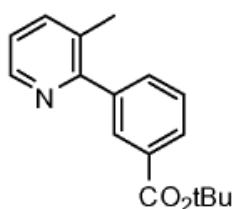


En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es un disolvente aprótico. En algunos aspectos, el segundo disolvente orgánico es un disolvente aprótico seleccionado de 1,2-dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, benceno, xilenos, metil-t-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o sulfóxido de dimetilo. En algunas realizaciones, el segundo disolvente orgánico es tolueno.

En algunos aspectos, la segunda base es una base orgánica. En algunos aspectos, la segunda base está seleccionada de trietilamina, trimetilamina, metilamina, dietilamina, tripropilamina, etilmetilamina, dietilmetilamina o piridina. En algunos aspectos, la segunda base es trietilamina.

En algunos aspectos, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una amina catalítica. En algunos aspectos, la amina catalítica es dimetilaminopiridina.

En algunos aspectos, el Compuesto 6 se prepara a partir del siguiente Compuesto 4:

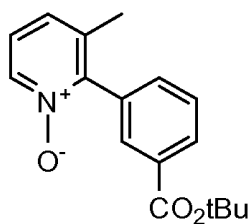


4

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

oxidar el Compuesto 4 para producir el Compuesto 5

5



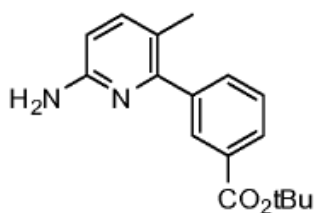
10

5 ;

aminar el Compuesto 5 para añadir un grupo amina a la posición 6 del resto piridilo sobre el Compuesto 5 para producir el Compuesto 6

15

20



25

6 .

30

En algunos aspectos, la reacción de oxidación se lleva a cabo usando un peróxido. En algunos aspectos, el peróxido está seleccionado de urea-peróxido de hidrógeno, ácido peracético, peróxido de metiletilcetona, peróxido de sodio, peróxido de hidrógeno, peróxido de potasio, peróxido de litio, peróxido de bario, peróxido de calcio, peróxido de estroncio, peróxido de magnesio, peróxido de cinc, peróxido de cadmio o peróxido de mercurio. En algunos aspectos, el peróxido es ácido peracético.

35

En algunos aspectos, la reacción de oxidación se lleva a cabo en presencia de un anhídrido. En algunos aspectos, el anhídrido está seleccionado de anhídrido acético, anhídrido ftálico o anhídrido maleico. En algunos aspectos, el anhídrido es anhídrido ftálico.

40

En algunos aspectos, la reacción de oxidación se realiza a entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 65 °C. En algunos aspectos, la reacción de oxidación se realiza a entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 55 °C. En algunos aspectos, la reacción de oxidación se realiza a aproximadamente 45 °C.

45

En algunos aspectos, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de sulfonilo. En algunos aspectos, el compuesto de sulfonilo está seleccionado de cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de metanosulfonilo o anhídrido p-toluenosulfónico. En algunos aspectos, el compuesto de sulfonilo es anhídrido metanosulfónico.

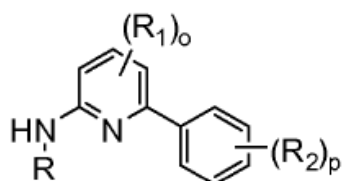
En algunos aspectos, la reacción de aminación se lleva a cabo a temperatura ambiente.

50

En algunos aspectos, el reactivo de aminación usado en la reacción de aminación es una alcoholamina. En algunas realizaciones, la alcoholamina está seleccionada de metanolamina, etanolamina, propanolamina, butanolamina, pentanolamina o hexanolamina. En algunos aspectos, la alcoholamina es etanolamina.

En la presente se divulga un compuesto de fórmula 6b:

55



60

6b

65 en la que,

R es H, alifático C₁₋₆, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

5 R₁ y R₂ están seleccionados independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆;

10 o es un número entero de 0 a 3 inclusive; y

p es un número entero de 0 a 5 inclusive.

15 En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula 6b y las definiciones concomitantes en las que R es H.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula 6b y las definiciones concomitantes en las que R₁ es alifático C₁₋₆ y o es 1.

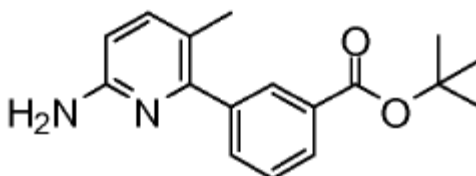
20 En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula 6b y las definiciones concomitantes en las que R₁ es metilo y o es 1.

25 En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula 6b y las definiciones concomitantes en las que R₂ es -CO₂R^J y p es 1.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula 6b y las definiciones concomitantes en las que R₂ es -CO₂R^J, R^J es alifático C₁₋₆ y p es 1.

30 En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere al compuesto

35



40

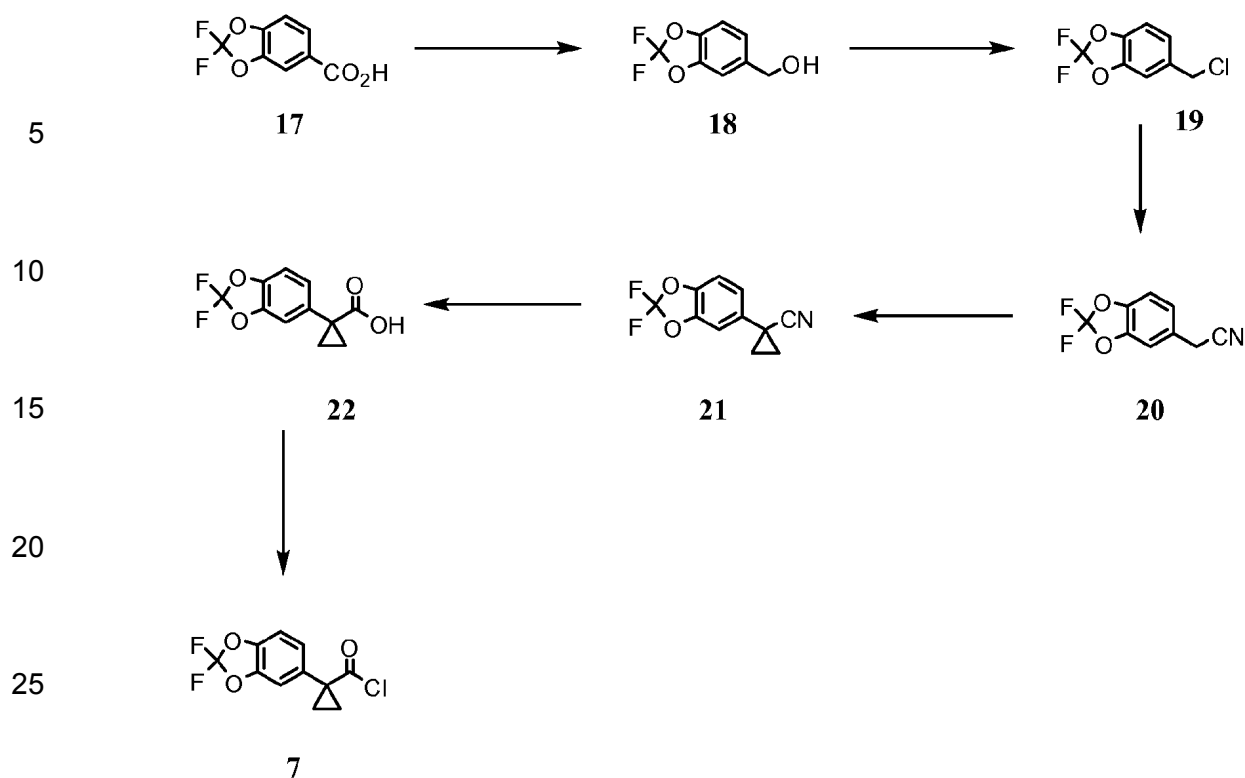
45 En algunos aspectos, el Compuesto 1 puede contener un isótopo radiactivo. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 puede contener un átomo de ¹⁴C. En algunos aspectos, el carbono de carbonilo de la amida del Compuesto 1 es un átomo de ¹⁴C.

Procedimientos de preparación del Compuesto 1.

50 El Compuesto 1 es una forma libre de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3- metilpiridin-2-il)benzoico y, en una realización, se prepara dispersando o disolviendo una forma de sal, tal como HCl, de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3- metilpiridin-2-il)benzoico en un disolvente apropiado durante una cantidad eficaz de tiempo. En otra realización, la Forma I se forma directamente a partir de benzoato de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-
55 il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilo y un ácido apropiado, tal como ácido fórmico. En una realización, la forma de sal de HCl de ácido 3-(6-(1-(2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3- metilpiridin-2-il)benzoico es el punto de partida y en una realización puede prepararse acoplado un resto de cloruro de ácido con un resto de amina según los Esquemas 1-3.

60 Esquema 1. Síntesis del resto de cloruro de ácido

65



En el Esquema 1, el ácido carboxílico 17 se reduce con un agente reductor en un disolvente adecuado (por ejemplo tolueno) para producir el alcohol 18. El tratamiento del Compuesto 18 con un agente de cloración en un disolvente adecuado (por ejemplo metil-t-butil éter (MTBE)) produce el Compuesto 19. Un grupo cianuro desplaza el cloruro dando el Compuesto 20. La reacción del Compuesto 20 con una base y dihaluro de alquilo (por ejemplo, 1-bromo-2-cloroetano) da el compuesto de espirocicloalcano 21. La hidrolización del grupo cianuro da el ácido carboxílico 22 que se clora dando el haluro de ácido 7.

En una realización, el Compuesto 17 está comercialmente disponible. En una realización, el agente reductor es hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio [o $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$], solución al 65 % en peso en tolueno, que se comercializa con el nombre Vitride® de Aldrich Chemicals.

En una realización, el agente de cloración que convierte el Compuesto 18 en el Compuesto 19 es cloruro de tionilo. En otra realización, el cloruro de tionilo se añade al Compuesto 18 a la vez que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción a 15 °C a 25 °C y luego la agitación durante una hora adicional continúa a 30 °C.

En una realización, el grupo cianuro del Compuesto 20 resulta de hacer reaccionar el Compuesto 19 con cianuro de sodio en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMSO). En otra realización, la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 30 °C a 40 °C mientras que se añade el cianuro de sodio.

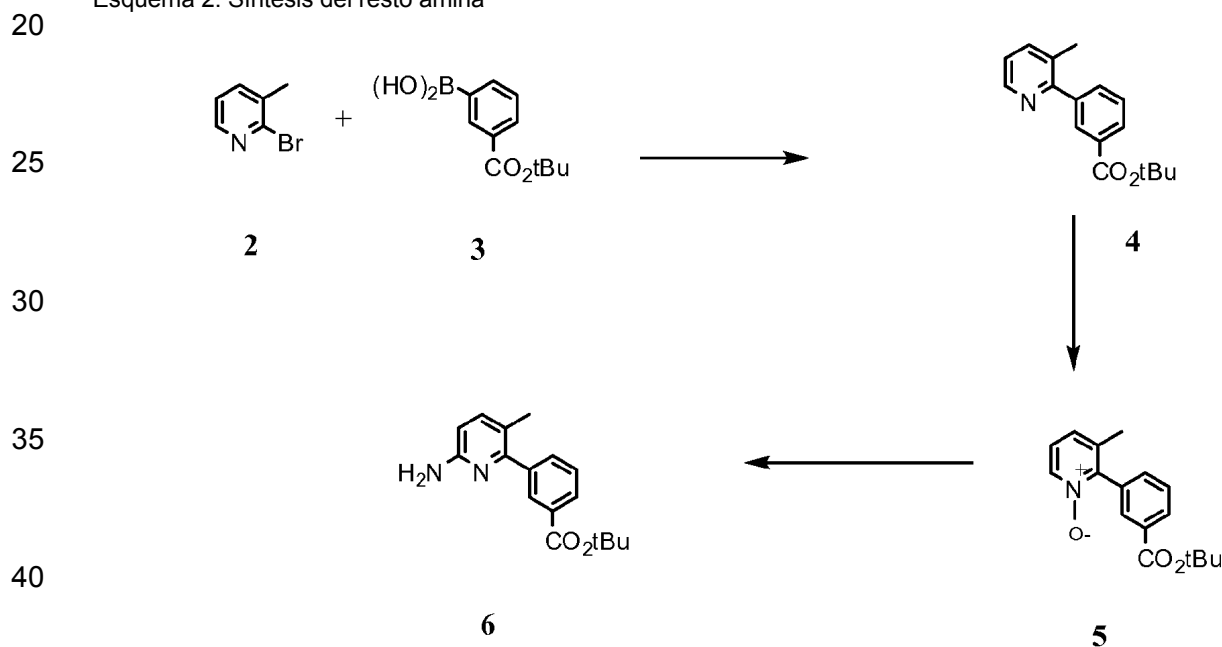
En una realización, el Compuesto 20 se hace reaccionar con hidróxido potásico y un dihaluro de alquilo dando el compuesto espirocíclico 21 en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua). Aunque un anillo de propano espirocíclico se representa en el Esquema 1, el procedimiento es fácilmente adaptable a otros anillos espirocíclicos que eligen el dihaluro de alquilo apropiado. Por ejemplo, un anillo de butano espirocíclico puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto 20 con, por ejemplo, 1-bromo-3-cloropropano. Se ha encontrado que un dihaluro de bromo y cloro mixto funciona mejor a una escala económica ya que se cree que las termodinámicas de la reacción son más favorables.

En una realización, el Compuesto 21 es hidrolizado al compuesto de ácido carboxílico 22 en presencia de agua y una base (por ejemplo, hidróxido sódico) en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol). El posterior tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico da el Compuesto 22. En otra realización, el Compuesto 22 se procesa haciéndolo reaccionar con dicitohexilamina (DCHA) dando la sal de DCHA que se recoge en un disolvente adecuado (por ejemplo, MTBE) y se agita con ácido cítrico hasta que se disuelven los sólidos. La fase de MTBE se lava entonces con agua y salmuera y un cambio de disolvente con heptano seguido por filtración da el Compuesto 22.

En una realización, la cloración del Compuesto 22 se lleva a cabo en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) con cloruro de tionilo dando el Compuesto 7. En una realización, esta etapa avanza directamente al acoplamiento entre el Compuesto 7 y el Compuesto 6 y se lleva a cabo en el mismo recipiente de reacción.

5 Hay varias ventajas no limitantes para formar el Compuesto 7 según el Esquema 1 y las realizaciones descritas anteriormente y en cualquier parte en la solicitud. Estas ventajas son evidentes incluso tanto más cuando el Compuesto 7 se fabrica a una escala económica e incluyen lo siguiente. El uso de Vitride® con respecto a otros agentes reductores, tales como hidruro de litio y aluminio, para reducir el Compuesto 17 al Compuesto 18 permite la adición controlada (reacción exotérmica y desprendimiento de gas manejables) y segura del agente reductor. El uso de DMAP como catalizador en la reacción de halogenación del Compuesto 18 al Compuesto 19 a diferencia de ciertas otras bases tales como DMF evita la formación de cloruro de dimetilcarbamoilo, un carcinógeno conocido. La adición de una solución del Compuesto 19 en un disolvente orgánico tal como DMSO a una suspensión del cianuro en un disolvente orgánico tal como DMSO controla la temperatura de la reacción exotérmica y minimiza la manipulación del cianuro. Usando etanol como codisolvente en la hidrólisis del Compuesto 21 al Compuesto 22 produce una mezcla de reacción homogénea, facilitando el muestreo y la monitorización de la reacción. La purificación del Compuesto 21 como la sal de dicitohexilamonio después de la hidrolización inicial elimina la cromatografía de cualquiera de los productos intermedios.

Esquema 2. Síntesis del resto amina



45 Se hace reaccionar 2-bromo-3-metilpiridina (Compuesto 2) con ácido 3-(t-butoxicarbonil)-fenilborónico (Compuesto 3) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) dando el compuesto de éster 4. La reacción de acoplamiento es catalizada por un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio. La oxidación del Compuesto 4 con un peróxido en un disolvente adecuado (por ejemplo, una mezcla de acetato de etilo-agua) da el Compuesto 5. La aminación del Compuesto 5 con un agente de aminación (por ejemplo, una alcoholamina) da el Compuesto 6.

50 En una realización, el catalizador de paladio es Pd(dppf)Cl₂ que comprende un ligando de ferroceno bidentado. En otra realización, el catalizador se usa solo a 0,025 a 0,005 equivalentes con respecto al Compuesto 2. En otra realización, el catalizador se usa solo a 0,020 a 0,010 equivalentes con respecto al Compuesto 2. En otra realización, el catalizador se usa solo a 0,015 equivalentes con respecto al Compuesto 2.

55 En una realización, la oxidación del Compuesto 4 se lleva a cabo con urea-peróxido de hidrógeno o ácido peracético. Se prefiere ácido peracético ya que es más económicamente favorable y más fácil de aislar y desechar después. En una realización, un anhídrido se añade en porciones a la mezcla de reacción para mantener la temperatura en el recipiente de reacción por debajo de 45 °C. En una realización, el anhídrido es anhídrido ftálico y se añade en forma sólida. Después de completarse la adición de anhídrido, la mezcla se calienta a 45 °C y se agita durante cuatro horas antes de aislar el Compuesto 5.

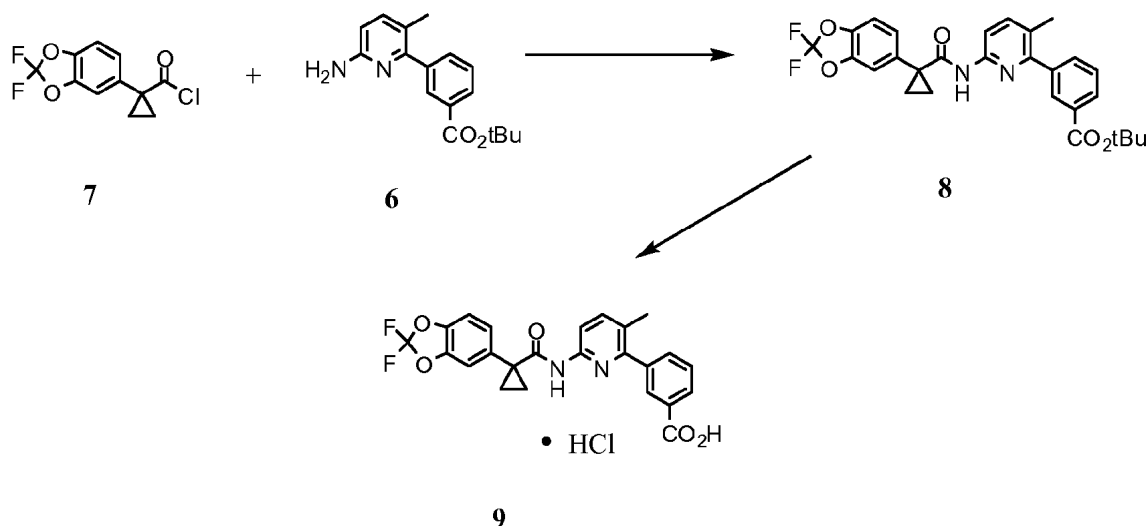
60 En una realización, un grupo amina se añade al Compuesto 5 dando el Compuesto 6 en un disolvente adecuado (por ejemplo, mezcla de piridina-acetonitrilo). En una realización, la aminación se produce después de hacer reaccionar primero el Compuesto 5 con un anhídrido sulfónico. En una realización, el anhídrido sulfónico es

65

anhídrido metanosulfónico disuelto en acetonitrilo y se añade durante el transcurso de 50 minutos al Compuesto 5 disuelto en piridina. En otra realización, la temperatura se mantiene por debajo de 75 °C durante la adición. En otra realización, el agente de aminación es etanolamina. En otra realización, la cantidad de etanolamina es 10 equivalentes con respecto al Compuesto 5.

Hay varias ventajas no limitantes para formar el Compuesto 6 según el Esquema 2 y las realizaciones descritas anteriormente y en cualquier parte en la solicitud. Estas ventajas son evidentes incluso tanto más cuando el Compuesto 6 se prepara a una escala económica e incluyen las siguientes. El aumento de la concentración de carbonato de potasio en la reacción de acoplamiento de los Compuestos 2 y 3 para formar el Compuesto 4 reduce el nivel de homo-acoplamiento de ácido borónico. El nivel de homo-acoplamiento de ácido borónico también se reduce añadiendo el catalizador de metal de transición el último a la mezcla de reacción después de calentar bajo N₂. La extracción del Compuesto 4 con MsOH acuoso elimina la necesidad de purificación cromatográfica. Usando ácido peracético como agente de oxidación cuando se convierte el Compuesto 4 en el Compuesto 5 es más económico que otros agentes de oxidación y produce subproductos más manipulables. El uso de Ms₂O en lugar de otros reactivos similares tales como cloruro de p-toluenosulfonilo en la conversión del Compuesto 5 en el Compuesto 6 elimina la formación de impurezas de cloro. La adición de agua al completarse la reacción cristaliza el Compuesto 6 directamente en la mezcla de reacción mejorando el rendimiento y facilitando el aislamiento.

Esquema 3. Formación de una sal de ácido de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanecarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico



Una reacción ácido-base entre el Compuesto 7 y el Compuesto 6 en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) da el compuesto de éster 8. La desesterificación del Compuesto 8 con un ácido (se muestra ácido clorhídrico) da el Compuesto 9 que es el precursor al Compuesto 1.

En una realización, el compuesto de cloruro de ácido 7 se prepara a partir del Compuesto 22 como se representa en el Esquema 1 en el mismo recipiente de reacción y no se aísla. En otra realización, la reacción basada en ácido se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina (TEA) y una cantidad catalítica de una segunda base tal como dimetilaminopiridina (DMAP). En una realización, la cantidad de TEA es 3 equivalentes con respecto al Compuesto 6. En otra realización, después de un tiempo de reacción de dos horas, se añade agua a la mezcla y se agita durante 30 minutos adicionales. La fase orgánica se separa y el Compuesto 9 se aísla añadiendo un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) y separando por destilación el disolvente de reacción (por ejemplo, t). El Compuesto 9 se recoge por filtración.

Usando el Compuesto 9, por ejemplo, como punto de partida, el Compuesto 1 puede formarse con alto rendimiento dispersando o disolviendo el Compuesto 9 en un disolvente apropiado durante una cantidad eficaz de tiempo. Pueden usarse otras formas de sal de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanecarboxamido)-3- metilpiridin-2-il)benzoico tales como, por ejemplo, otras formas de ácidos minerales u orgánicos. Las otras formas de sales resultan de la hidrólisis del éster t-butílico con el ácido correspondiente. Otros ácidos/formas de sales incluyen nítrico, sulfúrico, fosfórico, bórico, acético, benzoico, malónico y similares. El Compuesto 9 puede o puede no ser soluble dependiendo del disolvente usado, pero la falta de solubilidad no impide la formación del Compuesto 1. Por ejemplo, en una realización, el disolvente apropiado puede ser agua o una mezcla de alcohol/agua tal como una mezcla de aproximadamente 50 % de metanol/agua, aún cuando el Compuesto 9 sea solo moderadamente soluble en agua. En una realización, el disolvente apropiado es agua.

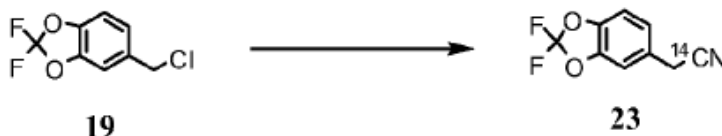
La cantidad eficaz de tiempo para la formación del Compuesto 1 a partir del Compuesto 9 puede ser cualquier tiempo entre 2 y 24 horas o superior. Generalmente, no se necesitan más de 24 para obtener alto rendimiento (~98 %), pero ciertos disolventes puede requerir mayores cantidades de tiempo. También se reconoce que la cantidad de tiempo necesaria es inversamente proporcional a la temperatura. Es decir, cuanto mayor sea la temperatura, menos tiempo se necesitará para afectar la disociación de HCl para formar el Compuesto 1. Si el disolvente es agua, la agitación de la dispersión durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente da el Compuesto 1 con un rendimiento de aproximadamente el 98 %. Si se desea una solución del Compuesto 9 para fines de procedimiento, puede usarse una temperatura elevada y disolvente orgánico. Después de agitar la solución durante una cantidad eficaz de tiempo a la temperatura elevada, la recristalización tras el enfriamiento da formas sustancialmente puras del Compuesto 1. En una realización, sustancialmente puro se refiere a más del 90 % de pureza. En otra realización, sustancialmente puro se refiere a más del 95 % de pureza. En otra realización, sustancialmente puro se refiere a más del 98 % de pureza. En otra realización, sustancialmente puro se refiere a más del 99 % de pureza. La temperatura seleccionada depende en parte del disolvente usado y está perfectamente dentro de las capacidades de algún experto habitual en la materia para ser determinada. En una realización, la temperatura es entre temperatura ambiente y 80 °C. En otra realización, la temperatura es entre temperatura ambiente y 40 °C. En otra realización, la temperatura es entre 40 °C y 60 °C. En otra realización, la temperatura es entre 60 °C y 80 °C.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1 puede purificarse adicionalmente por recristalización en un disolvente orgánico. Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, tolueno, cumeno, anisol, 1-butanol, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, metil-t-butil éter, metilisobutilcetona o 1-propanol/agua (a diversas relaciones). La temperatura puede usarse como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en una realización, el Compuesto 1 se disuelve en 1-butanol a 75 °C hasta que se disuelve completamente. El enfriamiento de la solución a 10 °C a una tasa de 0,2 °C/min da cristales del Compuesto 1 que pueden aislarse por filtración.

Hay varias ventajas no limitantes para formar el Compuesto 9 según el Esquema 3 y las realizaciones descritas anteriormente y en cualquier parte en la solicitud. Estas ventajas son evidentes incluso tanto más cuando el Compuesto 9 se prepara a una escala económica e incluyen las siguientes. Cristalizar el Compuesto 8 después de hacer reaccionar el Compuesto 7 con el Compuesto 6 elimina la purificación cromatográfica. La cristalización directa del Compuesto 9 después del tratamiento del Compuesto 8 con un ácido frente a la desprotección con otro ácido, tal como ácido trifluoroacético, concentración e intercambio con el ácido deseado, tal como HCl, elimina etapas y mejora el rendimiento.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1 puede comprender un isótopo radiactivo. En algunas realizaciones, el isótopo radiactivo es ¹⁴C. En algunas realizaciones, el carbono del carbonilo de la amida del Compuesto 1 es ¹⁴C. El ¹⁴C se introduce en esta posición haciendo reaccionar el Compuesto 19 con un cianuro radiomarcado como se representa en el esquema 4.

Esquema 4. Introducción de un isótopo radiactivo en el Compuesto 1.



En una realización, el grupo cianuro radiomarcado del Compuesto 23 resulta de hacer reaccionar el Compuesto 19 con cianuro de sodio radiomarcado en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMSO). En otra realización, la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 30 °C a 40 °C mientras que se añade el cianuro de sodio. El Compuesto 23 puede entonces hacerse reaccionar adicionalmente según los Esquemas 1-3 para producir el Compuesto 1 radiomarcado.

Caracterización del Compuesto 1

El Compuesto 1 existe como forma sustancialmente libre de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, Forma I, como se caracteriza en el presente documento por difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y espectroscopia de RMN ¹H.

En una realización, el Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos a 15,2 a 15,6 grados, 16,1 a 16,5 grados y 14,3 a 14,7 grados en una difracción de rayos X en polvo obtenida usando radiación K alfa del Cu. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos a 15,4, 16,3 y 14,5 grados. En otra realización, el

5 Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 14,6 a 15,0 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 14,8 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 17,6 a 18,0 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 17,8 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 16,4 a 16,8 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 16,4 a 16,8 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 16,6 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 7,6 a 8,0 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 7,8 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 25,8 a 26,2 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 26,0 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 21,4 a 21,8 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 21,6 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 23,1 a 23,5 grados. En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza adicionalmente por un pico a 23,3 grados.

15 En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de difracción sustancialmente similar al de la Figura 1.

20 En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de difracción sustancialmente similar al de la Figura 2.

En otra realización, el Compuesto 1 tiene un sistema cristalino monoclinico, un grupo espacial P21/n y las siguientes dimensiones de la celdilla unidad: $a = 4,9626$ (7) Å; $b = 12,2994$ (18) Å; $c = 33,075$ (4) Å; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 93,938$ (9) $^\circ$; y $\gamma = 90^\circ$.

25 En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza por el perfil de DSC mostrado en la Figura 4.

En otra realización, el Compuesto 1 se caracteriza por los espectros de RMN ¹H del Compuesto 1 mostrados en las Figuras 8-10.

30 Se exponen los siguientes ejemplos con el fin de que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente. Debe entenderse que estos ejemplos solo son para fines ilustrativos y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes de la presente invención.

35 EJEMPLOS

Métodos y Materiales

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

40 Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Compuesto 1 se recogieron usando un DSC Q100 V9.6 Build 290 (TA Instruments, New Castle, DE). La temperatura se calibró con indio y la capacidad térmica se calibró con zafiro. Se pesaron muestras de 3-6 mg en platillos de aluminio que se sellaron usando tapas con 1 agujero. Las muestras se barrieron de 25 °C a 350 °C a una tasa de calentamiento de 1,0 °C/min y con una purga de gas nitrógeno de 50 ml/min. Los datos se recogieron por el software Thermal Advantage Q Series™ versión 2.2.0.248 y se analizaron por el software Universal Analysis versión 4.1D (TA Instruments, New Castle, DE). Los números informados representan análisis individuales.

XRPD (Difracción de rayos X de polvo)

50 Los datos de difracción de rayos X (XRD) de la Forma I se recogieron en un difractómetro de polvo Bruker D8 DISCOVER con detector bidimensional HI-STAR y un monocromador de grafito plano. Se usó tubo sellado con Cu con radiación $K\alpha$ a 40 kV, 35 mA. Las muestras se colocaron sobre obleas de silicio de ruido cero a 25 °C. Para cada muestra se recogieron dos marcos de datos a 120 segundos cada uno a 2 ángulos θ_2 diferentes: 8° y 26°. Los datos se integraron con el software GADDS y se juntaron con el software DIFFRACTplusEVA. Las incertidumbres para las posiciones de pico informadas son $\pm 0,2$ grados.

55 Se compró Vitride® (hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio [o $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$], solución al 65 % en peso en tolueno) de Aldrich Chemicals.

60 El ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico se compró de Saltigo (una filial de the Lanxess Corporation).

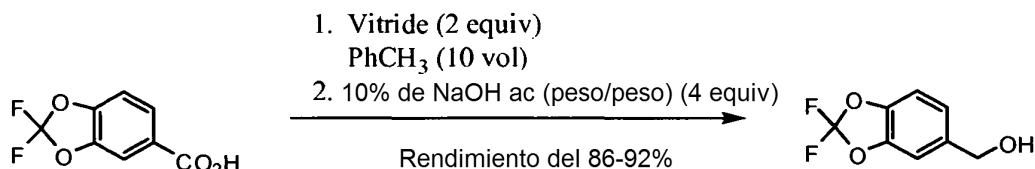
65 En cualquier parte en la presente solicitud en la que un nombre de un compuesto pueda no describir correctamente la estructura del compuesto, la estructura sustituye el nombre y gobierna.

Síntesis de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico • HCl.**Resto de cloruro de ácido**

5

Síntesis de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-metanol (Compuesto 18).

10



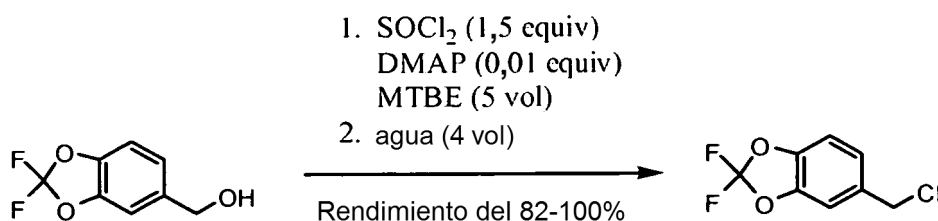
15

Ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (1,0 eq) comercialmente disponible se suspende en tolueno (10 vol). Se añade Vitride® (2 eq) mediante embudo de adición a una tasa para mantener la temperatura a 15-25 °C. Al final de la adición la temperatura se aumenta a 40 °C durante 2 h, luego se añade cuidadosamente 10 % de NaOH ac (peso/peso) (4,0 eq) mediante embudo de adición manteniendo la temperatura a 40-50 °C. Después de agitar durante 30 minutos adicionales se deja que las fases se separen a 40 °C. La fase orgánica se enfría a 20 °C, luego se lava con agua (2 x 1,5 vol), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra proporcionando el Compuesto 18 en bruto que se usa directamente en la siguiente etapa.

20

Síntesis de 5-clorometil-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (Compuesto 19).

30



35

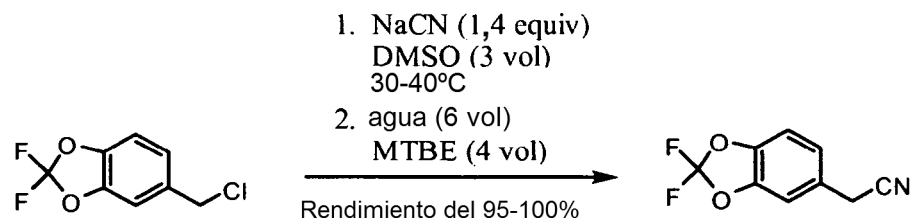
El Compuesto 18 (1,0 eq) se disuelve en MTBE (5 vol). Se añade una cantidad catalítica de DMAP (1 % en moles) y se añade SOCl₂ (1,2 eq) mediante embudo de adición. El SOCl₂ se añade a una tasa para mantener la temperatura en el reactor a 15-25 °C. La temperatura se eleva a 30 °C durante 1 hora, luego se enfría a 20 °C, luego se añade agua (4 vol) mediante embudo de adición manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Después de agitar durante 30 minutos adicionales se deja que las fases se separen. La fase orgánica se agita y se añade 10 % (peso/volumen) de NaOH ac. (4,4 vol). Después de agitar durante 15 a 20 minutos se deja que las fases se separen. Entonces, la fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra proporcionando el Compuesto 19 en bruto que se usa directamente en la siguiente etapa.

40

45

Síntesis de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo (Compuesto 20).

50

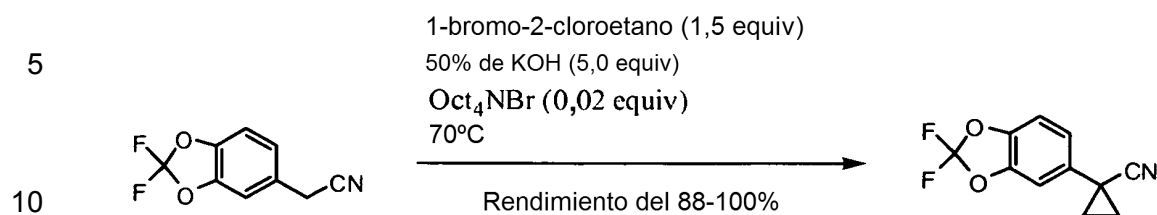


55

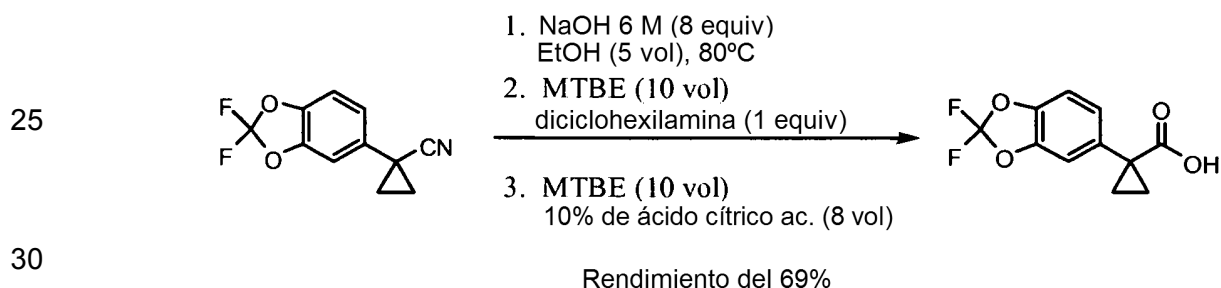
60

Una solución del Compuesto 19 (1 eq) en DMSO (1,25 vol) se añade a una suspensión de NaCN (1,4 eq) en DMSO (3 vol) manteniendo la temperatura entre 30-40 °C. La mezcla se agita durante 1 hora, luego se añade agua (6 vol) seguido de MTBE (4 vol). Después de agitar durante 30 min se separan las capas. La fase acuosa se extrae con MTBE (1,8 vol). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (1,8 vol), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran proporcionando el Compuesto 20 en bruto (95 %) que se usa directamente en la siguiente etapa.

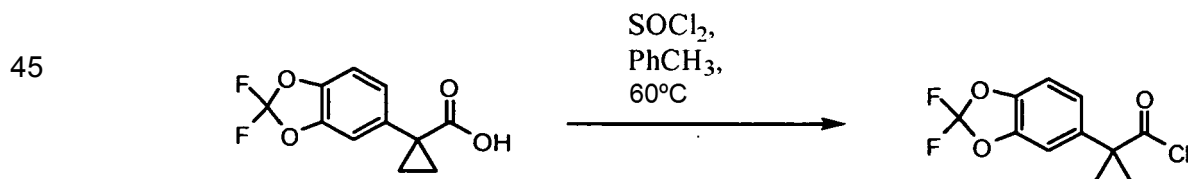
65

Síntesis de (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto 21).

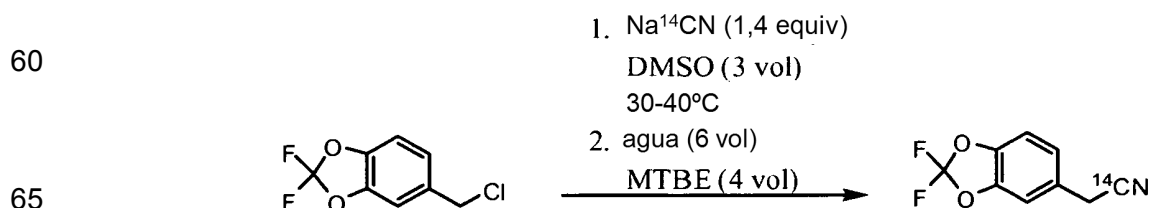
15 Una mezcla del Compuesto 20 (1,0 eq), 50 % en peso de KOH acuoso (5,0 eq), 1-bromo-2-cloroetano (1,5 eq) y Oct₄NBr (0,02 eq) se calienta a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría, luego se procesa con MTBE y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, entonces el disolvente se elimina proporcionando el Compuesto 21.

Síntesis de ácido 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 22).

35 El Compuesto 21 se hidroliza usando NaOH 6 M (8 equiv) en etanol (5 vol) a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y el etanol se evapora a vacío. El residuo se recoge en agua y MTBE, se añadió HCl 1 M y las fases se separan. Entonces, la fase de MTBE se trató con diclohexilamina (0,97 equiv). La suspensión se enfría a 0 °C, se filtra y se lava con heptano dando la sal de DCHA correspondiente. La sal es recogida en MTBE y 10 % de ácido cítrico y se agita hasta que se disuelven todos los sólidos. Las fases se separan y la fase de MTBE se lavó con agua y salmuera. El cambio de disolvente a heptano seguido por filtración da el Compuesto 22 después de secar en un horno a vacío a 50 °C durante la noche.

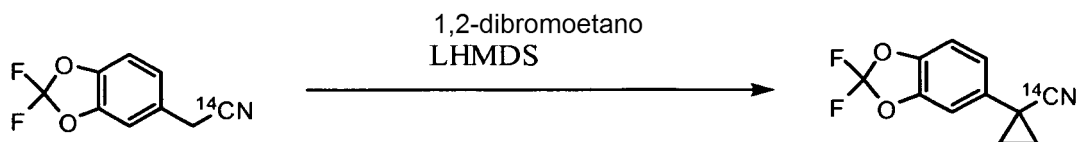
Síntesis de cloruro de 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonilo (Compuesto 7).

55 El Compuesto 22 (1,2 eq) se suspende en tolueno (2,5 vol) y la mezcla se calienta a 60 °C. Se añade SOCl₂ (1,4 eq) mediante embudo de adición. El tolueno y el SOCl₂ se destilan de la mezcla de reacción después de 30 minutos. Se añade tolueno adicional (2,5 vol) y se destila de nuevo.

Síntesis de ¹⁴C-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-acetonitrilo (Compuesto 23).

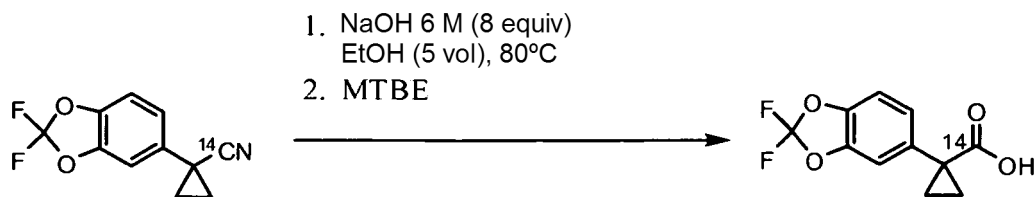
Una solución del Compuesto 19 (1 eq) en DMSO (1,25 vol) se añade a una suspensión de Na^{14}CN (1,4 eq) en DMSO (3 vol) manteniendo la temperatura entre 30-40 °C. La mezcla se agita durante 1 hora, luego se añade agua (6 vol) seguido de MTBE (4 vol). Después de agitar durante 30 min, las fases se separan. La fase acuosa se extrae con MTBE (1,8 vol). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (1,8 vol), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran proporcionando el Compuesto 23 en bruto que se purifica por cromatografía.

Síntesis de ^{14}C -1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto 24).



Una mezcla del Compuesto 23 (1,0 eq) y 1,2-dibromoetano (1,8 eq) en THF (3 vol) se enfría a -10 °C mediante un enfriador externo. Se añade LHMDS 1 M en THF (2,5 eq) mediante un embudo de adición y a una tasa para mantener la temperatura en el reactor por debajo de 10 °C. Una hora después de completarse la adición se añade 20 % en peso/volumen de ácido cítrico ac. (13 vol) mediante embudo de adición manteniendo la temperatura en el reactor por debajo de 20 °C. Se apaga el enfriador externo y después de agitar durante 30 min las fases se separan. La fase orgánica se filtra y se concentra proporcionando el Compuesto 24 en bruto que se purifica por cromatografía.

Síntesis de ácido ^{14}C -1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 25).



El Compuesto 24 se hidroliza usando NaOH 6 M (8 equiv) en etanol (5 vol) a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y el etanol se evapora a vacío. El residuo se recoge en agua y MTBE. Se añade HCl 1 M a la mezcla y la fase orgánica se filtra y se concentra proporcionando el Compuesto 25.

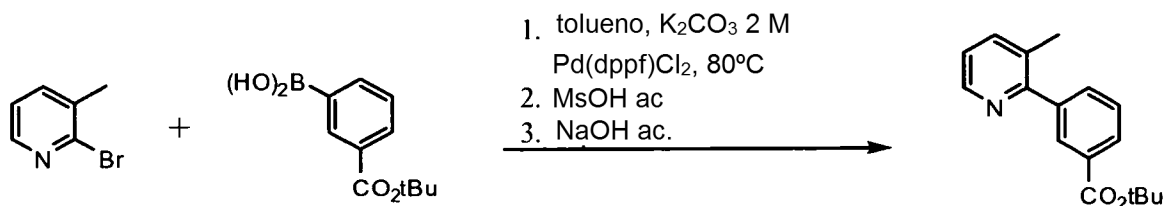
Síntesis de cloruro de ^{14}C -1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-ciclopropanocarbonilo (Compuesto 26).



Una mezcla del Compuesto 25, 4-dimetilaminopiridina y cloruro de tionilo (SOCl_2) en CH_2Cl_2 se agita para producir el Compuesto 26, que puede hacerse reaccionar adicionalmente con el Compuesto 6 sin aislamiento.

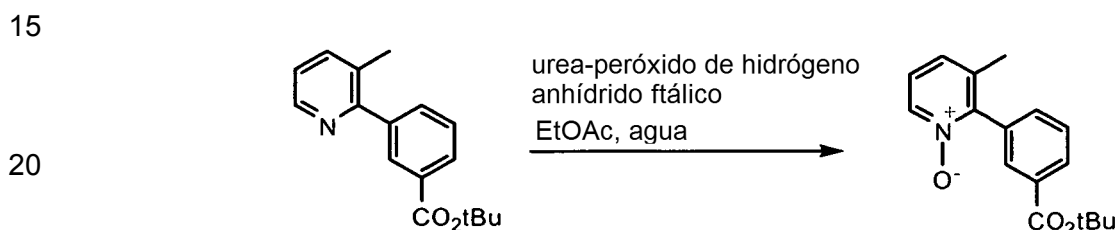
Resto amina

Síntesis de 3-(3-metilpiridin-2-il)benzoato de terc-butilo (Compuesto 4).



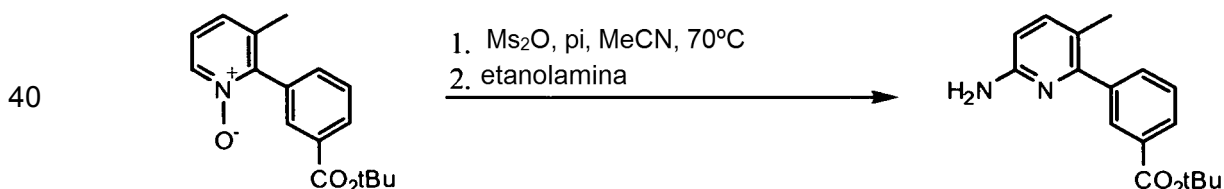
5 Se disuelve 2-bromo-3-metilpiridina (1,0 eq) en tolueno (12 vol). Se añade K₂CO₃ (4,8 eq) seguido de agua (3,5 vol) y la mezcla se calienta a 65 °C bajo una corriente de N₂ durante 1 hora. Entonces se añaden ácido 3-(t-butoxicarbonil)fenilborónico (1,05 eq) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,015 eq) y la mezcla se calienta a 80 °C. Después de 2 horas, el calor se apaga, se añade agua (3,5 vol) y se deja que las fases se separen. Entonces, la fase orgánica se lava con agua (3,5 vol) y se extrae con 10 % de ácido metanosulfónico acuoso (2 eq de MsOH, 7,7 vol). La fase acuosa se basicifica con 50 % de NaOH acuoso (2 eq) y se extrae con EtOAc (8 vol). La fase orgánica se concentra proporcionando el Compuesto 4 en bruto (82 %) que se usa directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de 2-(3-(terc-butoxicarbonil)fenil)-3-metilpiridina-1-óxido (Compuesto 5).



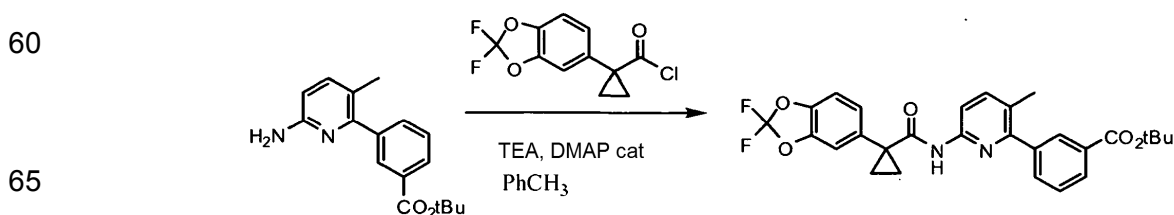
25 El Compuesto 4 (1,0 eq) se disuelve en EtOAc (6 vol). Se añade agua (0,3 vol), seguido de urea-peróxido de hidrógeno (3 eq). El anhídrido ftálico (3 eq) se añade en porciones como un sólido para mantener la temperatura en el reactor por debajo de 45 °C. Después de completarse la adición de anhídrido ftálico, la mezcla se calienta a 45 °C. Después de agitar durante 4 horas adicionales, el calor se apaga. Se añade 10 % en peso/peso de Na₂SO₃ acuoso 10 (1,5 eq) mediante embudo de adición. Después de completarse la adición de Na₂SO₃, la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales y las fases se separan. La fase orgánica se agita y se añade 10 % en peso/peso de Na₂CO₃ ac.(2 eq). Después de agitar durante 30 minutos se deja que las fases se separen. La fase orgánica se lava con 13 % en peso/volumen de NaCl ac. Entonces, la fase orgánica se filtra y se concentra proporcionando el Compuesto 5 en bruto (95 %) que se usa directamente en la siguiente etapa.

1Síntesis de 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoato de terc-butilo (Compuesto 6).



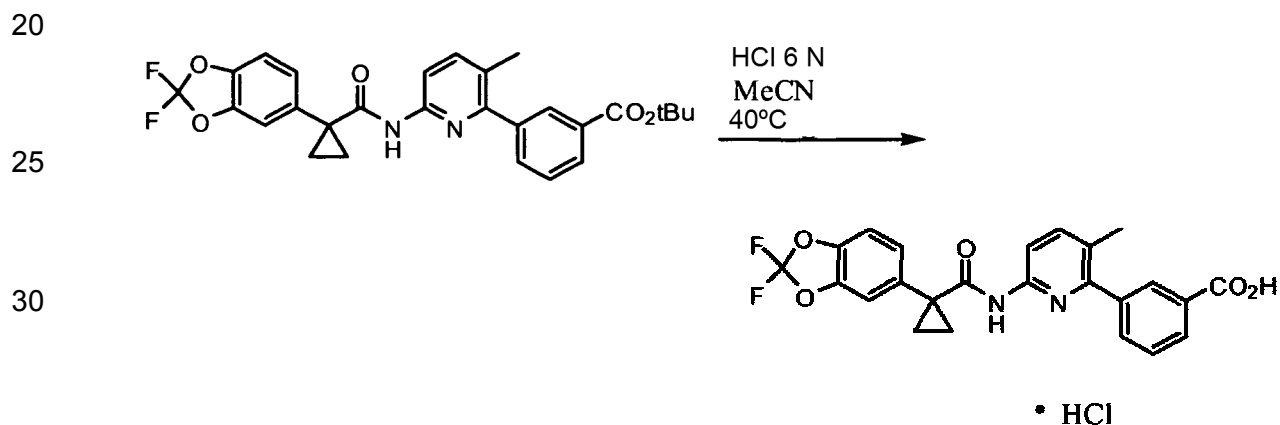
45 Una solución del Compuesto 5 (1 eq) y piridina (4 eq) en MeCN (8 vol) se calienta a 70 °C. Una solución de anhídrido metanosulfónico (1,5 eq) en MeCN (2 vol) se añade durante 50 min mediante embudo de adición manteniendo la temperatura por debajo de 75 °C. La mezcla se agita durante 0,5 horas adicionales después de completar la adición. Entonces se deja que la mezcla se enfríe al ambiente. Se añade etanolamina (10 eq) mediante embudo de adición. Después de agitar durante 2 horas se añade agua (6 vol) y la mezcla se enfría a 10 °C. Después de agitar durante NMD 3 horas, el sólido se recoge por filtración y se lava con agua (3 vol), 2:1 de MeCN/agua (3 vol) y MeCN (2 x 1,5 vol). El sólido se seca a peso constante (<1 % de diferencia) en un horno a vacío a 50 °C con una ligera infiltración de N₂ proporcionando el Compuesto 6 como un sólido amarillo rojizo (rendimiento del 53 %).

55 Síntesis de benzoato de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilo (Compuesto 8).



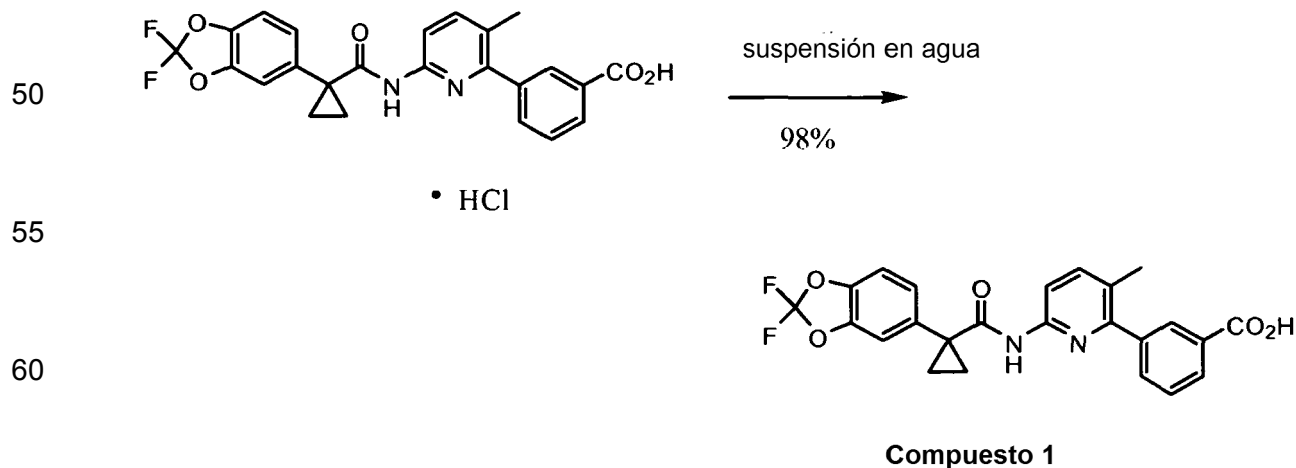
5 El Compuesto 7 se disuelve en tolueno (2,5 vol basados en cloruro de ácido) y se añade mediante embudo de adición a una mezcla del Compuesto 6 (1 eq), dimetilaminopiridina (DMAP, 0,02 eq) y trietilamina (3,0 eq) en tolueno 30 (4 vol basados en el Compuesto 6). Después de 2 horas se añade agua (4 vol basados en el Compuesto 6) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 30 minutos las fases se separan. Entonces, la fase orgánica se filtra y se concentra proporcionando un aceite espeso del Compuesto 8 (rendimiento bruto cuantitativo). Se añade MeCN (3 vol basados en producto bruto) y se destila hasta que se produce la cristalización. Se añade agua (2 vol basados en producto bruto) y la mezcla se agita durante 2 h. El sólido se recoge por filtración, se lava con 1:1 (en volumen) de MeCN/agua (2 x 1 vol basados en producto bruto) y se seca parcialmente sobre el filtro a vacío. El sólido se seca a peso constante (<1 % de diferencia) en un horno a vacío a 60 °C con una ligera infiltración de N₂ proporcionando benzoato de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilo como un sólido marrón.

Síntesis de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico • sal de HCl (Compuesto 9).



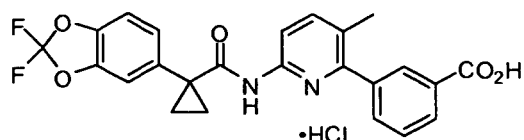
40 A una suspensión del Compuesto 8 (1,0 eq) en MeCN (3,0 vol) se añade agua (0,83 vol) seguido de HCl acuoso concentrado (0,83 vol). La mezcla se calienta a 45 ± 5 °C. Después de agitar durante 24 a 48 horas, la reacción se completa y se deja que la mezcla se enfríe al ambiente. Se añade agua (1,33 vol) y la mezcla se agita. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua (2 x 0,3 vol) y se seca parcialmente sobre el filtro a vacío. El sólido se seca a peso constante (<1 % de diferencia) en un horno a vacío a 60 °C con una ligera infiltración de N₂ proporcionando el Compuesto 9 como un sólido blanquecino.

45 **Síntesis de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto 1).**

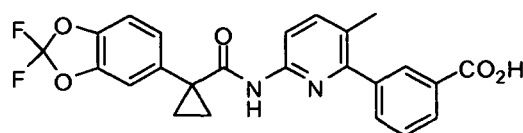


Una suspensión de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico • HCl (1 eq) en agua (10 vol) se agita a temperatura ambiente. Se toma una muestra después de agitar durante 24 horas. La muestra se filtra y el sólido se lava con agua (2 x). La muestra sólida se envía a análisis de DSC. Cuando el análisis de DSC indica conversión completa en el Compuesto 1, el sólido se recoge por filtración, se lava con agua (2 x 1,0 vol) y se seca parcialmente sobre el filtro a vacío. El sólido se seca a peso constante (<1 % de diferencia) en un horno a vacío a 60 °C con una ligera infiltración de N₂ proporcionando el Compuesto 1 como un sólido blanquecino (rendimiento del 98 %).

Síntesis de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto 1) usando agua y base.



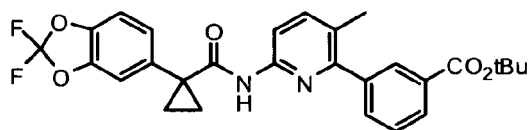
1. H₂O, 50% de NaOH
2. HCl conc
60-90 °C



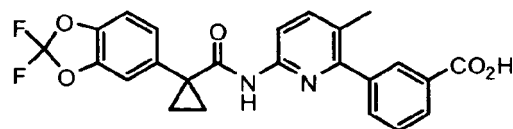
Compuesto 1

A una suspensión de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico • HCl (1 eq) en agua (10 vol) agitada a temperatura ambiente se añade 50 % en peso/peso de NaOH ac. (2,5 eq). La mezcla se agita durante NMD 15 min o hasta una solución homogénea. Se añade HCl concentrado (4 eq) al Compuesto cristalizado 1. La mezcla se calienta a 60 °C o 90 °C si se necesita para reducir el nivel del éster de benzoato de t-butilo. La mezcla se calienta hasta que el análisis de HPLC indica NMD del 0,8 % (ABC) de éster de benzoato de t-butilo. Entonces, la mezcla se enfría a ambiente y el sólido se recoge por filtración, se lava con agua (3 x 3,4 vol) y se seca parcialmente sobre el filtro a vacío. El sólido se seca a peso constante (<1 % de diferencia) en un horno a vacío a 60 °C con una ligera infiltración de N₂ proporcionando el Compuesto 1 como un sólido blanquecino (rendimiento del 97 %).

Síntesis de ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto 1) directamente a partir de benzoato.



1. ácido fórmico,
70 °C
2. agua



Compuesto 1

Una solución de benzoato de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilo (1,0 eq) en ácido fórmico (3,0 vol) se calienta a 70 ± 10 °C. La reacción continúa hasta que la reacción se completa (NMD del 1,0 % de ABC de benzoato de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilo) o se calienta durante NMD de 8 h. Se deja que la mezcla se enfríe al ambiente. La solución se añade al agua (6 vol) calentada a 50 °C y la mezcla se agita. Entonces, la mezcla

se calienta a 70 ± 10 °C hasta que el nivel de benzoato de 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)-t-butilo es NMD del 0,8 % (ABC). El sólido se recoge por filtración, se lava con agua (2 x 3 vol) y se seca parcialmente sobre el filtro a vacío. El sólido se seca a peso constante (<1 % de diferencia) en un horno a vacío a 60 °C con una ligera infiltración de N₂ proporcionando el Compuesto 1 como un sólido blanquecino.

Un patrón de difracción de rayos X calculado a partir de una estructura monocristalina del Compuesto 1 en la Forma I se muestra en la Figura 1. La Tabla 1 enumera los picos calculados para la Figura 1.

Tabla 1

Nivel de pico	Ángulo de 2θ [grados]	Intensidad relativa [%]
11	14,41	48,2
8	14,64	58,8
1	15,23	100,0
2	16,11	94,7
3	17,67	81,9
7	19,32	61,3
4	21,67	76,5
5	23,40	68,7
9	23,99	50,8
6	26,10	67,4
10	28,54	50,1

Un patrón de difracción de rayos X en polvo real del Compuesto 1 en la Forma I se muestra en la Figura 2. La Tabla 2 enumera los picos reales para la Figura 2.

Tabla 2

Nivel de pico	Ángulo de 2θ [grados]	Intensidad relativa [%]
7	7,83	37,7
3	14,51	74,9
4	14,78	73,5
1	15,39	100,0
2	16,26	75,6
6	16,62	42,6
5	17,81	70,9
9	21,59	36,6
10	23,32	34,8
11	24,93	26,4
8	25,99	36,9

En la Figura 3 se muestra una superposición de un patrón de difracción de rayos X calculada a partir de una estructura monocristalina del Compuesto 1 en la Forma I, y un patrón de difracción de rayos X en polvo real del Compuesto 1 en la Forma I. La superposición muestra buena concordancia entre las posiciones de pico calculadas y reales, siendo la diferencia solo aproximadamente 0,15 grados.

En la Figura 4 se muestra el perfil de DSC del Compuesto 1 en la Forma I. La fusión para el Compuesto I en la Forma I se produce a aproximadamente 204 °C.

En las Figuras 5-8 se muestran las imágenes conformacionales del Compuesto 1 en la Forma I basándose

en el análisis de rayos X de monocristales. Las Figuras 6-8 muestran enlace de hidrógeno entre grupos ácido carboxílico de un dímero y el apilamiento resultante que se produce en el cristal. La estructura cristalina revela un denso empaquetamiento de las moléculas. El Compuesto 1 en la Forma I es monoclinico, P21/n, con las siguientes dimensiones de la celdilla unitaria: $a = 4,9626(7)$ Å, $b = 12,299(2)$ Å, $c = 33,075(4)$ Å, $\beta = 93,938(9)^\circ$, $V = 2014,0$ Å³, $Z = 4$. La densidad del Compuesto 1 en la Forma I calculada a partir de datos estructurales es $1,492$ g/cm³ a 100 K.

Los espectros de RMN 1H del Compuesto 1 se muestran en las Figuras 9-11 (las Figuras 9 y 10 representan el Compuesto 1 en la Forma I en una suspensión de 50 mg/ml, 0,5 de metilcelulosa-polisorbato 80, y la Figura 11 representa el Compuesto 1 como una sal de HCl).

La siguiente Tabla 3 enumera datos analíticos adicionales para el Compuesto 1.

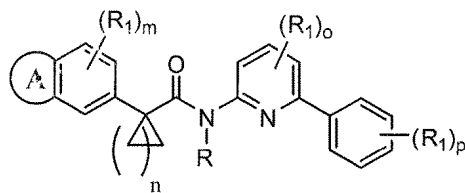
Tabla 3

Comp N°	EM/CL M+1	CL/RT min	RMN
1	453,3	1,93	RMN H (400 MHz, DMSO-d ₆) 9,14 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,19-1,17 (m, 2H)

Reivindicaciones

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1:

5



10

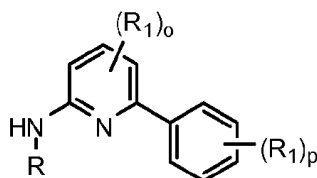
1

que comprende la etapa de:

15

ia) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6a:

20



25

6a

en la que

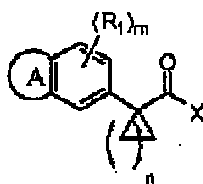
30

R es H, alifático C₁₋₆, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄,
 -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -
 NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;
 R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆;
 o es un número entero de 0 a 3 inclusive; y
 p es un número entero de 0 a 5 inclusive;

35

con un compuesto de fórmula 7a:

40



45

7a

en la que

55

A es un anillo heterocicloalquilo condensado;
 R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -
 haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂; -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -
 NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;
 R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆;
 m es un número entero de 0 a 3 inclusive;
 n es un número entero de 1 a 4 inclusive; y
 X es un halógeno o OH;

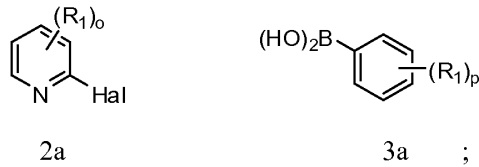
60

en un disolvente orgánico en presencia de una base.

en donde el compuesto de fórmula 6a se preparar por las etapas siguientes:

65

ib) proporcionar el Compuesto 2a y el Compuesto 3a



en los que

10 R1 está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;
 R^J es hidrógeno o alifático C1-6;
 o es un número entero de 0 a 4 inclusive; y
 p es un número entero de 0 a 5 inclusive;

15 iib) acoplar de forma cruzada el Compuesto 2a y el Compuesto 3a en una mezcla bifásica que comprende agua, un disolvente orgánico, una base y un catalizador de metal de transición para producir el Compuesto 4a



25 en la que R₁, o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores;
 30 iiib) oxidar el Compuesto 4a para producir el Compuesto 5a



40 en la que R₁, o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores;
 45 ivb) añadir un grupo amina a la posición 6 del resto piridilo para producir el Compuesto 6a

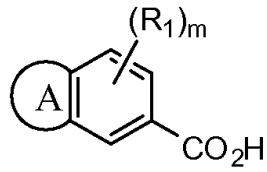


55 en la que la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de un compuesto de sulfonilo y en la que R es H, alifático C₁₋₆, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y R₁, o y p son como se definen para los Compuestos 2a y 3a anteriores.

60 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto 7a se prepara por las etapas siguientes:

65 ic) reducir el Compuesto 10a en un disolvente orgánico:

5



10

10a

en la que

15

A es un heterocicloalquilo condensado;

R₁ está seleccionado independientemente de -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halógeno, -CN, -haloalquilo C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR_JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

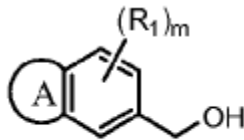
R^J es hidrógeno o alifático C₁₋₆; y

20

m es un número entero de 0 a 3 inclusive,

con un agente reductor para producir el Compuesto 11a:

25



30

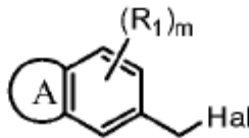
11a

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10a anterior;

35

iic) hacer reaccionar el Compuesto 11a con un primer agente de halogenación en un disolvente orgánico para producir el Compuesto 12a:

40



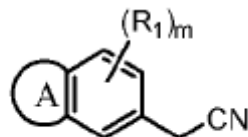
45

12a

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10a anterior, y Hal es un haluro;

iiic) hacer reaccionar el Compuesto 12a con un cianuro para producir el Compuesto 13a:

50



55

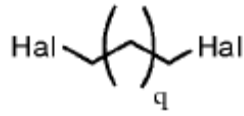
13a

60

en la que el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10a anterior;

ivc) hacer reaccionar el Compuesto 13a con un compuesto de fórmula 13aa en presencia de una base:

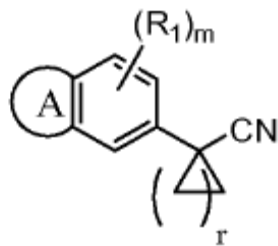
65



13aa

10 en la que

Hal es un haluro; y
q es un número entero de 0 a 3 inclusive; para producir un compuesto de fórmula 14a:

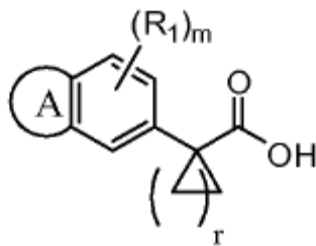


25 14a

30 en la que

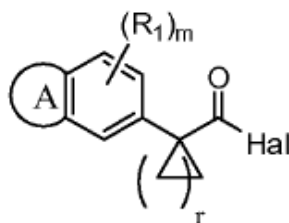
r es un número entero de 1 a 4 inclusive; y
el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 10a anterior;

35 vc) hacer reaccionar secuencialmente el Compuesto 14a con una base de hidróxido y un ácido para formar el Compuesto 15a, que es el Compuesto 7a cuando X = OH:



50 15a

en la que r, el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 14a anterior; y
vic) hacer reaccionar el Compuesto 15a con un segundo agente de halogenación en un disolvente orgánico para formar el Compuesto 16a, que es el Compuesto 7a cuando X = haluro:



65 16a

en la que

- 5 Hal es Haluro; y
r, el anillo A, R₁ y m son como se definen en el Compuesto 14a anterior.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa c es un disolvente aprótico.
- 10 4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa c es tolueno.
5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el agente reductor es un hidruro.
- 15 6. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el agente reductor es hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio.
7. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la redacción de reducción se ejecuta a entre 15° C y 40° C.
8. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa iic es un disolvente aprótico.
- 20 9. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa iic es metil t-butil éter.
10. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el primer agente de halogenación es cloruro de tionilo.
- 25 11. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la reacción del Compuesto 11 a con una primera reacción de halogenación se ejecuta a entre 15° C y 30° C.
12. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el cianuro es cianuro de sodio.
- 30 13. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la reacción del Compuesto 12a con un cianuro se ejecuta a entre 30° C y 40° C
14. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base en la etapa ivc es una base inorgánica.
- 35 15. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base en la etapa ivc es hidróxido de potasio.
16. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el Compuesto 13aa es 1-bromo-2cloroetano.
- 40 17. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la reacción del Compuesto 13a con un compuesto de fórmula 13aa se ejecuta a entre 50° C y 90° C.
18. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base de hidróxido es hidróxido de sodio.
- 45 19. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ácido en la etapa vc es un ácido inorgánico.
20. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ácido en la etapa vc es ácido clorhídrico.
- 50 21. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la reacción secuencial del Compuesto 14a con una base de hidróxido y ácido se ejecuta a entre 70° C y 90° C.
22. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico en la etapa vic es un disolvente aprótico.
23. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que disolvente orgánico en la etapa vic es tolueno.
- 55 24. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el segundo agente de halogenación es cloruro de tionilo.
25. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la reacción del Compuesto 15a con un segundo agente de halogenación se ejecuta a entre 40° C y 80° C.

60

65

Figura 1

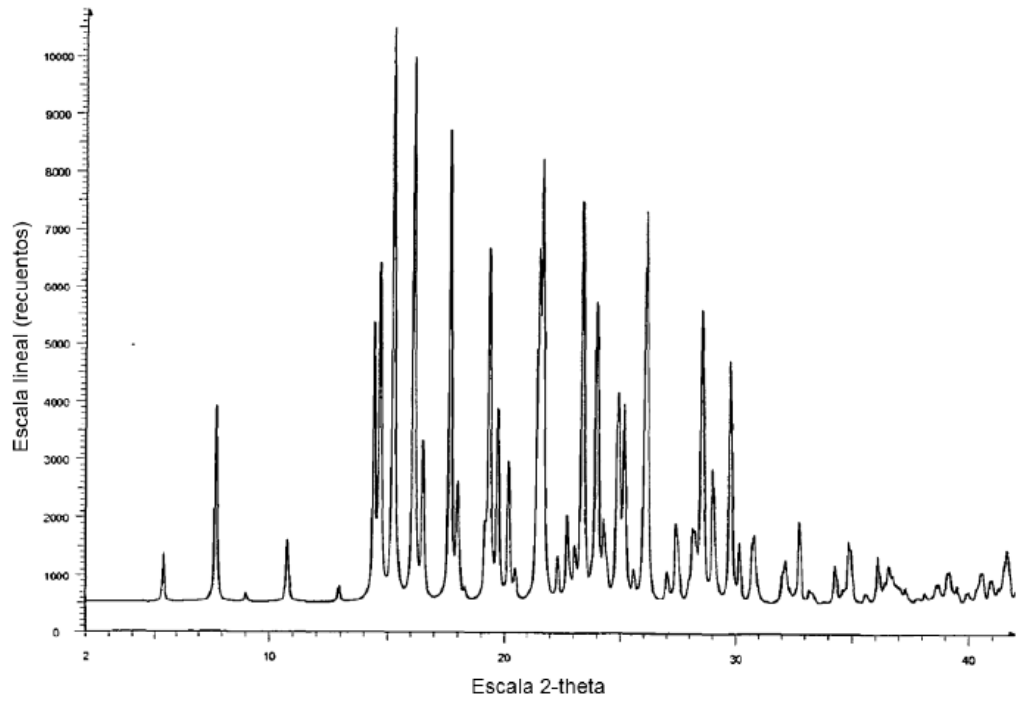


Figura 2

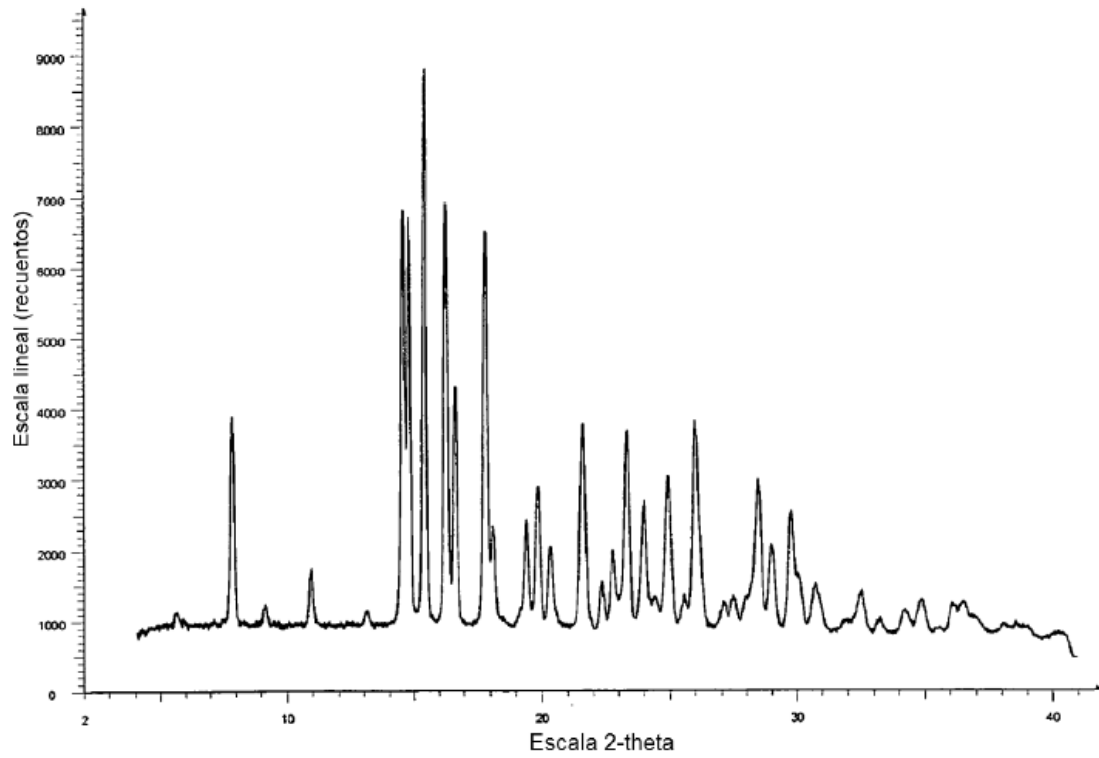


Figura 3

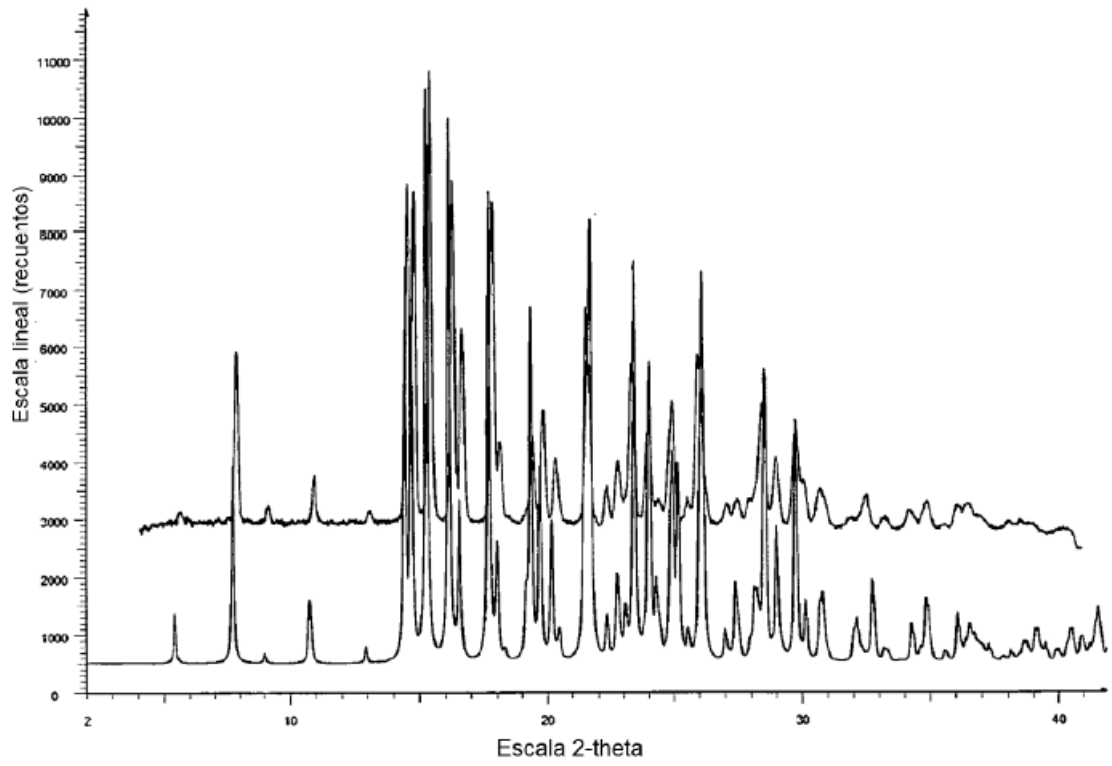


Figura 4

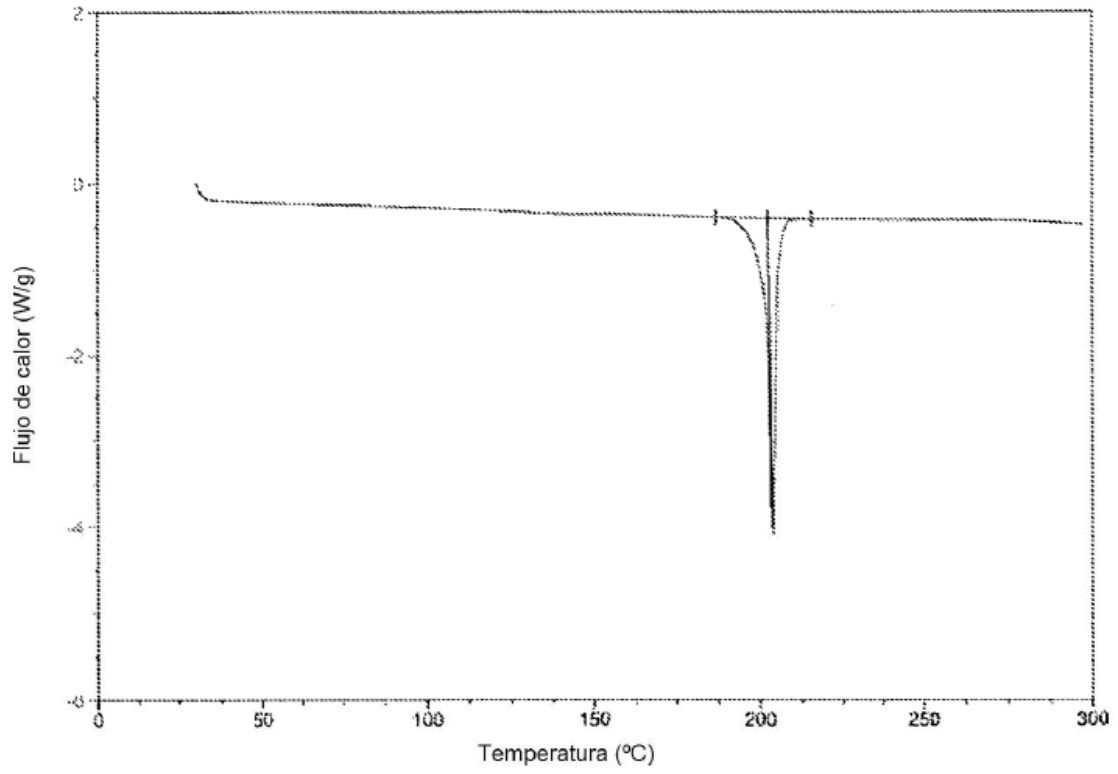


Figura 5

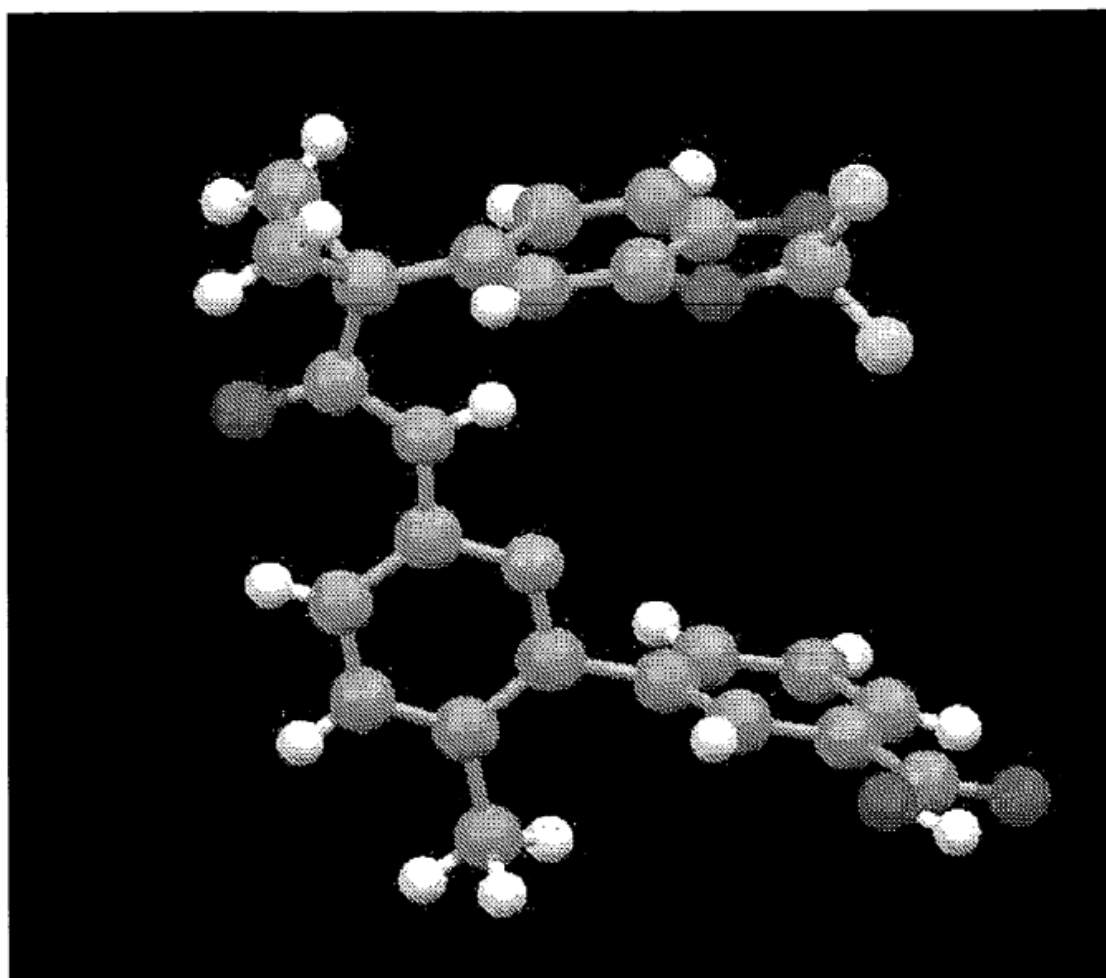


Figura 6

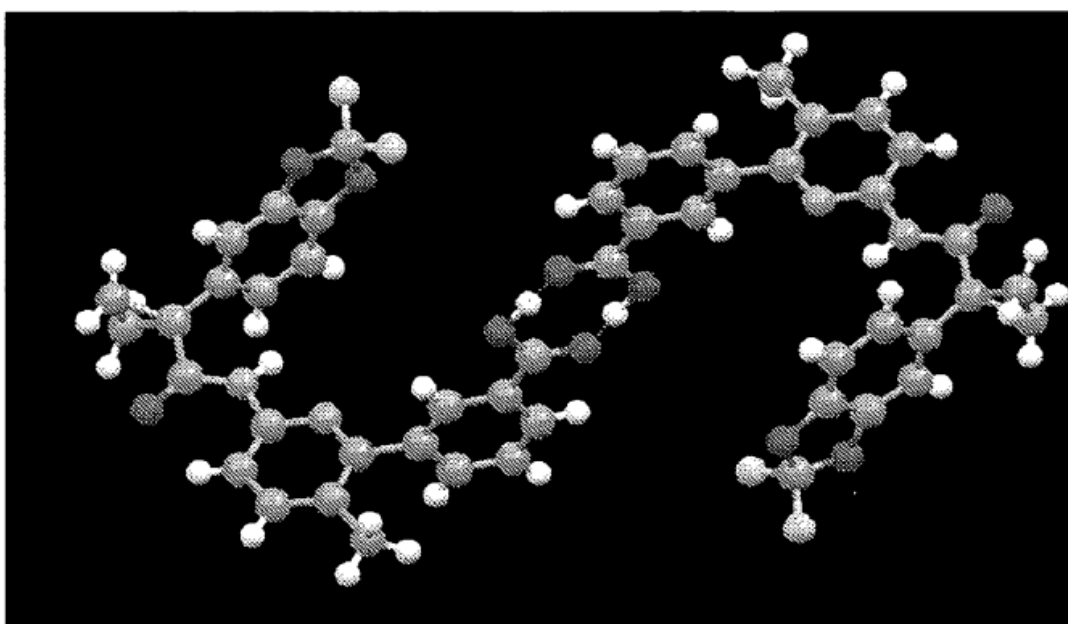


Figura 7

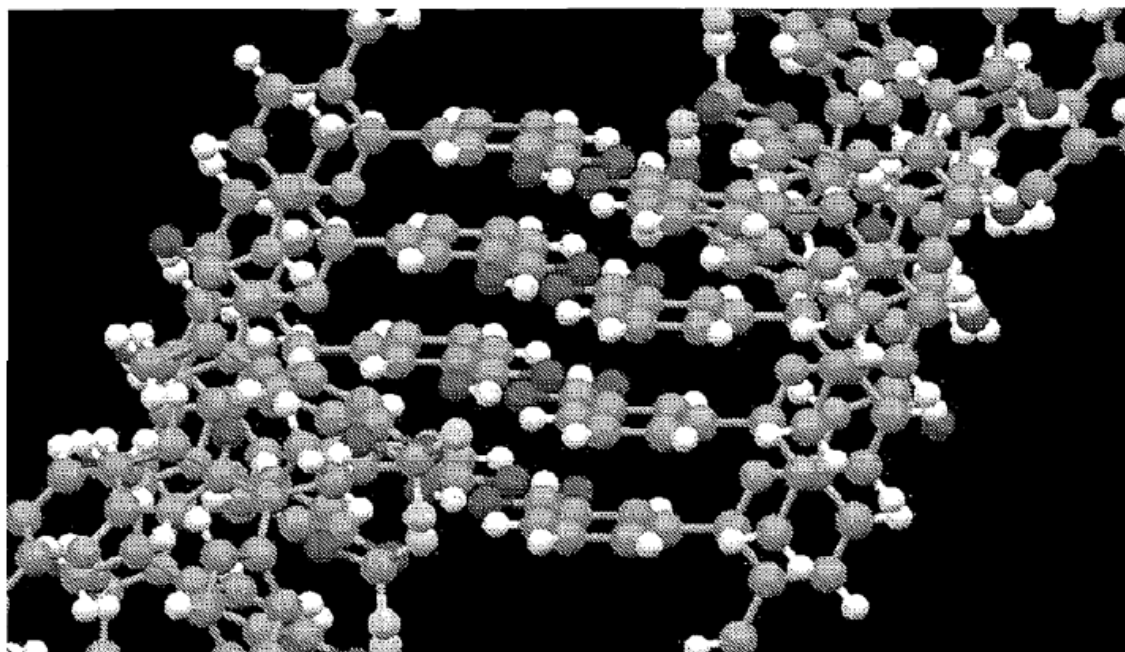


Figura 8

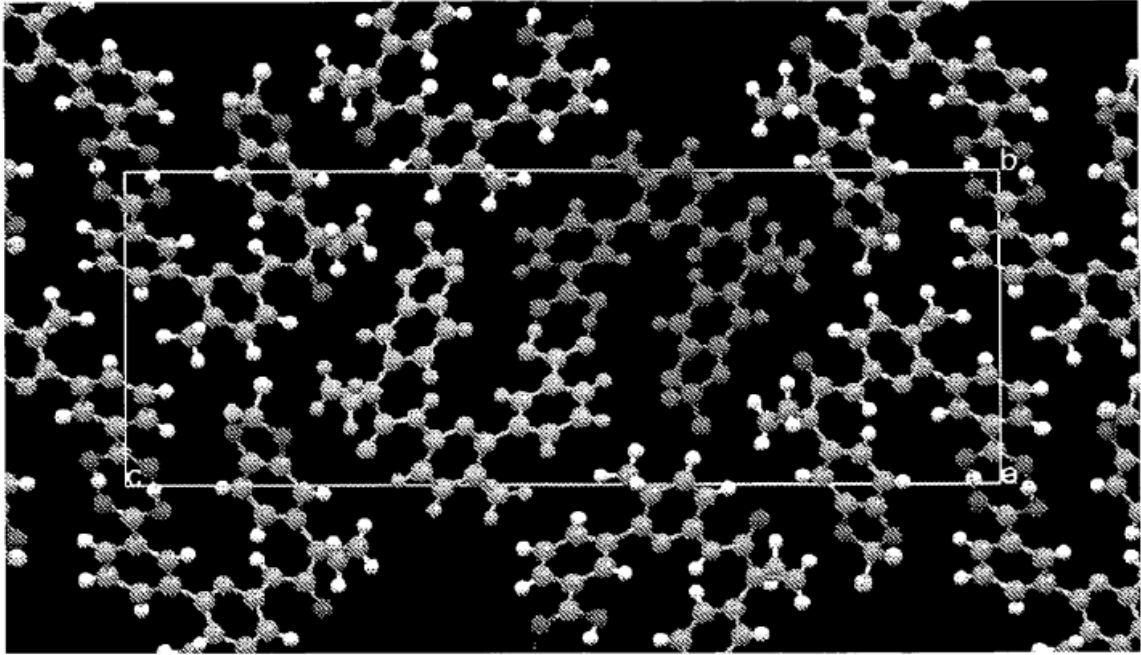


Figura 9

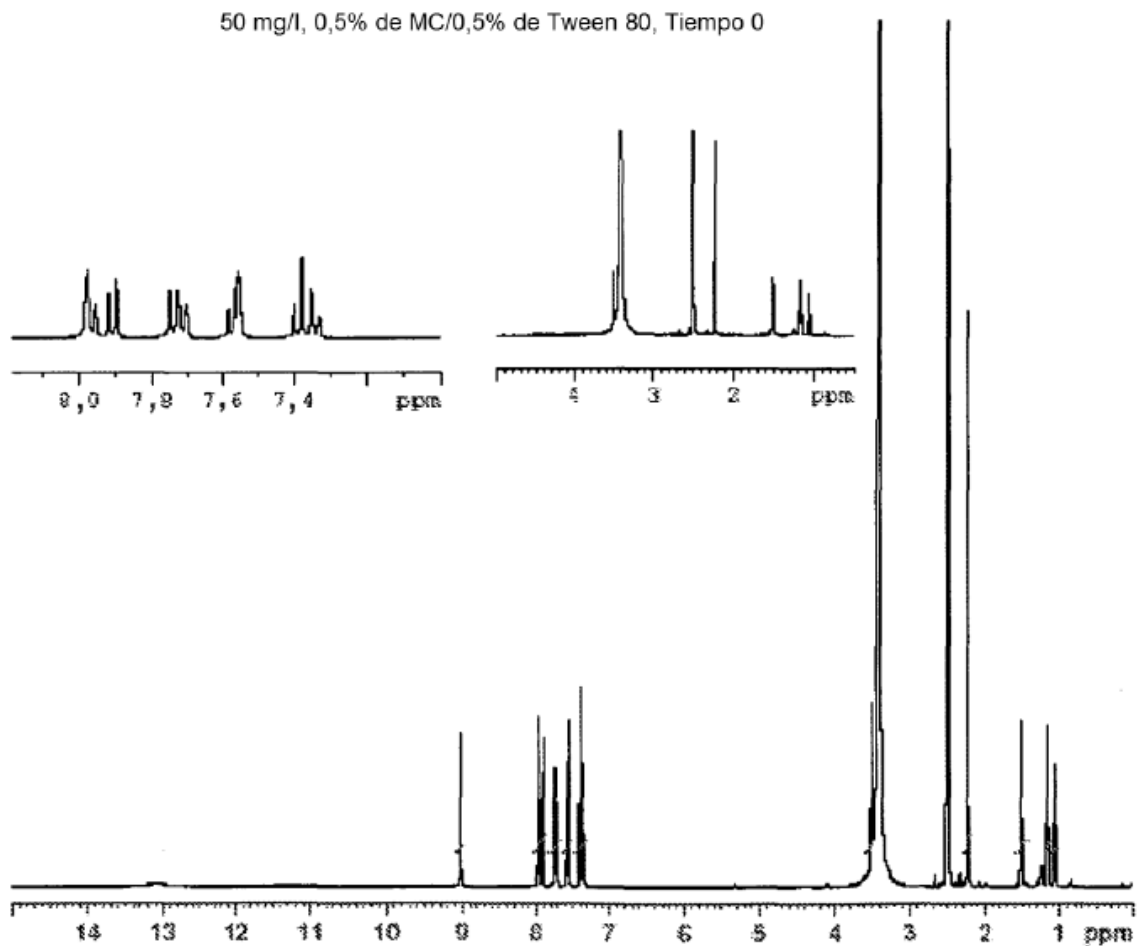


Figura 10

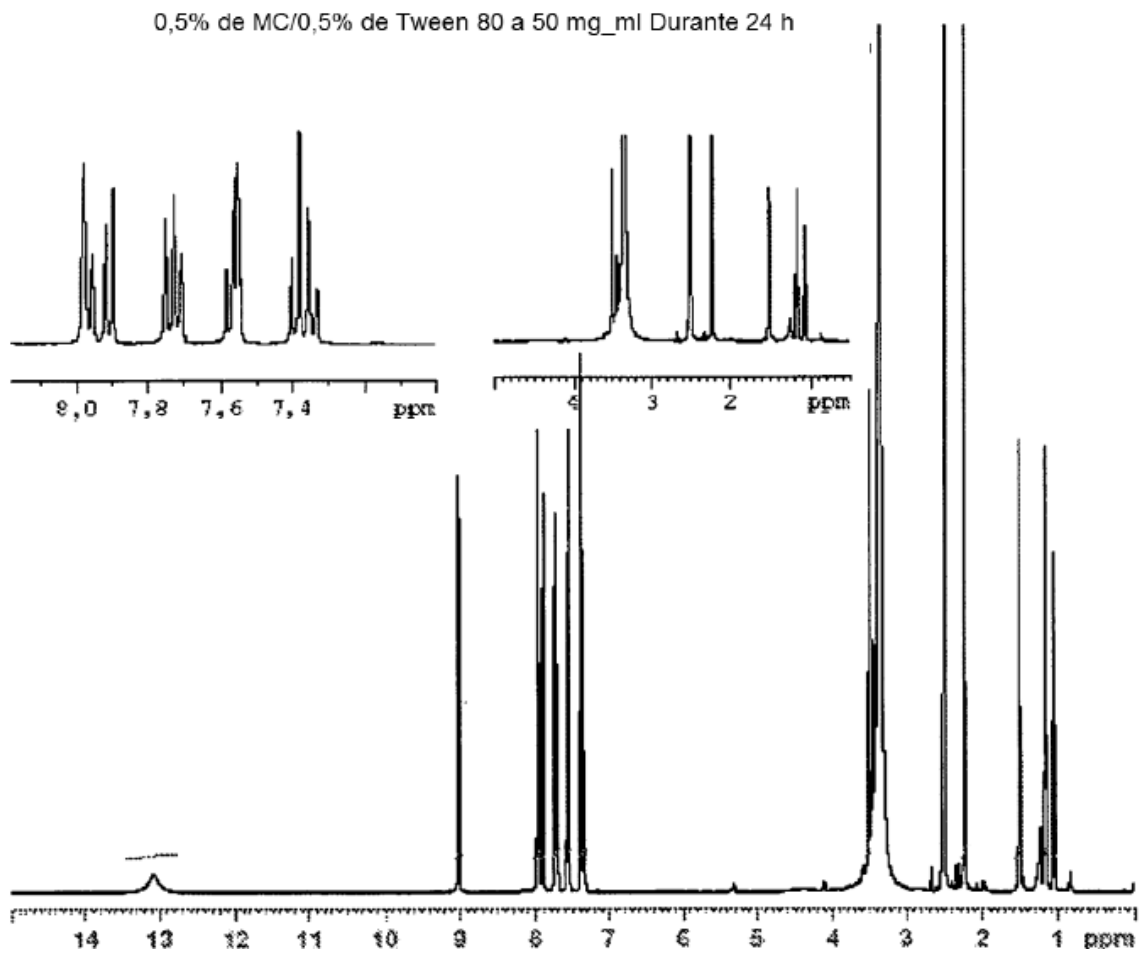


Figura 11

