

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 947**

51 Int. Cl.:

C07D 285/24 (2006.01)

C07D 285/20 (2006.01)

C07D 285/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2009 PCT/US2009/052048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10014666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09803521 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2323997**

54 Título: **Procesos y productos intermedios para la preparación de potenciadores del sabor dulce**

30 Prioridad:

31.07.2008 US 85206 P
08.04.2009 US 167654 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2017

73 Titular/es:

SENOMYX, INC. (100.0%)
4767 Nexus Centre Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

TACHDJIAN, CATHERINE;
KARANEWSKY, DONALD, S.;
TANG, XIAO, QING;
CHEN, QING;
RASHID, TAYYAB;
LEVIN, DANIEL y
LEEMING, PETER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 647 947 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procesos y productos intermedios para la preparación de potenciadores del sabor dulce

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a productos intermedios y procesos/métodos de preparación de compuestos que tienen la fórmula estructural (I) o sus sales, como se describe más adelante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular son problemas de salud en aumento a nivel mundial, pero están creciendo de forma alarmante en los Estados Unidos. El azúcar y las calorías son componentes clave que pueden ser limitados para dar un efecto nutricional positivo sobre la salud. Los edulcorantes de alta intensidad pueden proporcionar el dulzor del azúcar, con diversas cualidades de sabor. Debido a que son muchas veces más dulces que el azúcar, se requiere mucho menos del edulcorante para sustituir al azúcar.

15 Los edulcorantes de alta intensidad tienen un amplio intervalo de estructuras químicamente distintas y de ahí que posean propiedades variables, tales como, sin limitación, olor, aroma, sensación en la boca y regusto. Es muy sabido que estas propiedades, particularmente el aroma y el regusto, varían con el tiempo de degustación, de forma que cada perfil temporal es específico del edulcorante (Tunaley, A., "Perceptual Characteristics of Sweeteners", Progress in Sweeteners, T. H. Grenby, Ed. Elsevier Applied Science, 1989)).

20 Edulcorantes tales como sacarina y sal de potasio de 2,2-dióxido de 6-metil-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-ona (acesulfamo potásico) se caracterizan comúnmente por tener regustos amargos y/o metálicos. Productos preparados con ácido 2,4-dihidroxibenzoico son reivindicados por mostrar regustos no deseables reducidos asociados a los edulcorantes, y así hacen a concentraciones por debajo de aquellas concentraciones a las que sus propios sabores son perceptibles. A diferencia, algunos edulcorantes de alta intensidad, en particular la sucralosa (1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-d-eoxi-α-D-galacto-piranosido) y aspartamo (éster metílico de N-L-α-aspartil-L-fenilalanina), muestran sabores dulces limpios muy similares a los del azúcar (S. G. Wiet and G. A. Miller, Food Chemistry, 58(4):305-311 (1997)). En otras palabras, estos compuestos no se caracterizan por tener regustos amargos o metálicos.

25 Sin embargo, se informa que los edulcorantes de alta intensidad tales como la sucralosa y el aspartamo tienen problemas de liberación del dulzor, es decir, aparición retardada y prolongada del dulzor (S. G. Wiet, et al., J. Food Sci., 58(3):599-602, 666 (1993)).

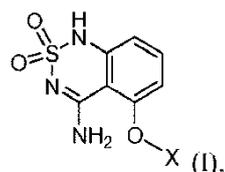
30 Por lo tanto, existe una necesidad de potenciadores del sabor dulce con características deseables. Se ha informado que un dominio extracelular, por ejemplo, el dominio de *Dionaëa muscipula* de un receptor quimiosensorial, especialmente uno o más sitios de interacción del dominio de *Dionaëa muscipula*, es una diana adecuada para compuestos u otras entidades para modular el receptor quimiosensorial y/o sus ligandos. Se ha informado que ciertos compuestos que incluyen los compuestos que tienen la fórmula estructural (I) tienen propiedades de potenciamiento del sabor dulce superiores y se describen en las cuatro solicitudes de patente enumeradas a continuación.

35 (1) Solicitud de patente de EE.UU. N.º de serie 11/760.592, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de junio de 2007; (2) solicitud de patente de EE.UU. N.º de serie 11/836,074, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de agosto de 2007; (3) solicitud de patente de EE.UU. N.º de serie 61/027,410, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 8 de febrero de 2008; y (4) la solicitud internacional N.º PCT/US2008/065650, titulada "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", presentada el 3 de junio de 2008, y publicada como el documento WO 2008/154221 A2. El documento WO 2008/154221 A2 desvela procesos para preparar modificadores de receptores quimiosensoriales y sus ligandos, y compuestos específicos adecuados como modificadores de receptores quimiosensoriales.

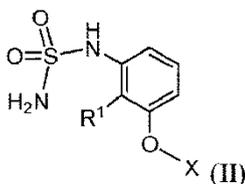
Por consiguiente, la presente invención proporciona productos intermedios y procesos/métodos como se definen en las reivindicaciones que mejoran la síntesis a escala de laboratorio de estos potenciadores del sabor dulce y la preparación de sus sales.

SUMARIO DE LA INVENCION

50 La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):

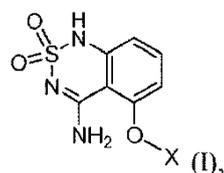


que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (II)

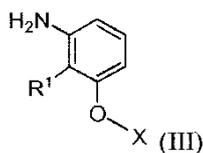


- 5 con una base o un reactivo de activación, en la que R¹ es -CN o -C(O)NH₂; y X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):

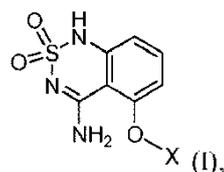


que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (III)

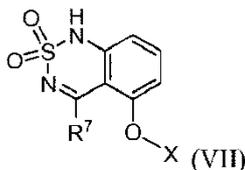


- 10 con NH₂S(O)₂NH₂ o Cl-S(O)₂-NH₂ opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar directamente el compuesto que tiene la fórmula estructural (I), o alternativamente para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula estructural (II) que se hace reaccionar adicionalmente con una base inorgánica o un reactivo de activación para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula estructural (I), en la que R¹ es -CN o -C(O)NH₂; y X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido.
- 15

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):

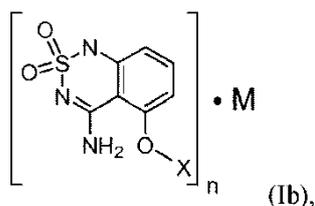


que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII)

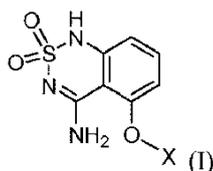


- 20 con NH₃ o NH₃•H₂O; en la que X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido; y R⁷ es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OMs, -OTs y -OTf.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ib):

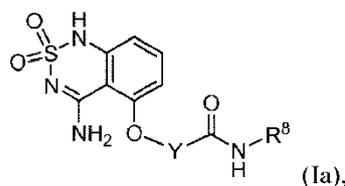


que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (I)

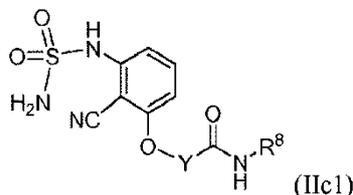


- 5 con una base inorgánica basada en metal alcalino o metal alcalinotérreo, en la que M es un catión de metal alcalino o metal alcalinotérreo; X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido; n es 1, cuando M es un catión de metal alcalino; y n es 2, cuando M es un catión de metal alcalinotérreo.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ia):

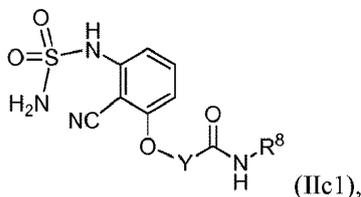


- 10 que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIc1)

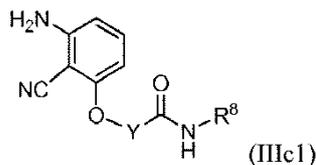


con una base de hidróxido o alcóxido en una disolución acuosa a una temperatura que oscila de aproximadamente 25 a aproximadamente 95 °C, en la que Y es alquilenilo C1-C12 o alquenilenilo C1-C12; y R⁸ es alquilo C1-C12.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIc1):

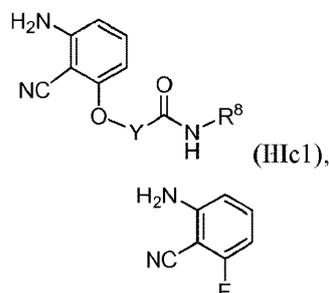


- 15 que comprende añadir una disolución de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1)



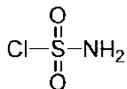
- 20 en un disolvente mixto de cloruro de metileno y dimetilacetamida a una disolución de Cl-S(O)₂-NH₂ en cloruro de metileno para formar una mezcla de reacción, y mantener la mezcla de reacción a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 18 horas; en la que Y es alquilenilo C1-C12 o alquenilenilo C1-C12; y R⁸ es alquilo C1-C12.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1): que comprende hacer reaccionar HO-Y-C(O)-NHR⁸ con



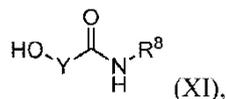
5 en presencia de una base para formar una primera disolución de mezcla; concentrar la primera disolución de mezcla para formar una primera disolución de mezcla concentrada, en la que el volumen de la primera disolución de mezcla concentrada es equivalente o inferior a aproximadamente el 50 % del volumen de la primera disolución de mezcla; diluir la primera disolución de mezcla concentrada con un éter para formar una segunda disolución de mezcla; concentrar la segunda disolución de mezcla para formar una segunda disolución de mezcla concentrada, en la que el volumen de la segunda disolución de mezcla concentrada es equivalente o inferior a aproximadamente el 50 % del volumen de la segunda disolución de mezcla; diluir la segunda disolución de mezcla concentrada con acetato de etilo para formar una tercera disolución de mezcla, y concentrar la tercera disolución de mezcla para formar una tercera disolución de mezcla concentrada; en la que Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R⁸ es alquilo C1-C12.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de cloruro de sulfamoilo:

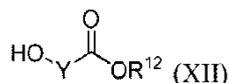


15 que comprende hacer reaccionar isocianato de clorosulfonilo con ácido fórmico en presencia de una amina orgánica.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (XI):



que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (XII):



20 con NH₂R⁸ a una presión superior a la presión atmosférica normal a una temperatura superior a aproximadamente 80 °C, en la que Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R⁸ y R¹² son independientemente alquilo C1-C12.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 La presente invención proporciona productos intermedios como se define en las reivindicaciones y métodos/procesos como se definen en las reivindicaciones para preparar compuestos que tienen la fórmula estructural (I) y sus sales a gran escala, tal como, por ejemplo, escala de kilogramos a toneladas métricas. Las ventajas de los presentes productos intermedios y métodos/procesos incluyen al menos las siguientes: (a) permitir la síntesis de compuestos de fórmula (I) a partir de elementos estructurales que están comercialmente disponibles en cantidades de kg a toneladas métricas y a un precio asequible; (b) permitir la síntesis de compuestos de fórmula (I) usando reactivos y disolventes que son compatibles con el proceso a gran escala; (c) mejorar el rendimiento de la síntesis global para reducir el coste global en comparación con la síntesis de laboratorio; (d) purificar los productos intermedios usando técnicas de cristalización en lugar de cromatografía sobre gel de sílice y así reducir sustancialmente el tiempo y coste de producción.

35 Antes de describir específicamente las realizaciones y ejemplos de la presente invención, se proporcionan las siguientes definiciones.

Definiciones

5 "Reactivo de activación", como se usa en el presente documento, indica un reactivo que puede reaccionar con uno de los materiales de partida de una reacción química para formar uno o más productos intermedios activos que posteriormente facilitan la completitud de la reacción. El producto intermedio activo puede no ser suficientemente estable para ser separado y caracterizado. Ejemplos del reactivo de activación incluyen, pero no se limitan a, los reactivos de acoplamiento usados en la síntesis de amidas/péptidos, tales como compuesto de carbodiimida (EDC, DCC, DIC, y similares) y compuestos de benzotriazol (tales como HOBt y HOAt); ciertos óxidos y cloruro (tales como P_2O_5 y $POCl_3$); un reactivo que reacciona con una molécula para formar un grupo saliente (tal como $MsCl$, Tf_2O , y reactivos para la reacción de Mitsunobu); y etc.

10 "Metal alcalino", como se usa en el presente documento, indica una serie de elementos que comprenden el Grupo I (estilo de la IUPAC) de la tabla periódica que incluye litio (Li), sodio (Na), potasio (K), rubidio (Rb), cesio (Cs) y francio (Fr). Preferentemente, el metal alcalino es Li, Na o K.

15 "Metal alcalinotérreo", como se usa en el presente documento, indica una serie de elementos que comprenden el Grupo II (estilo de la IUPAC) de la tabla periódica que incluye berilio (Be), magnesio (Mg), calcio (Ca), estroncio (Sr), bario (Ba) y radio (Ra). Preferentemente, el metal alcalino es Mg o Ca.

"Amoníaco" se refiere al gas que tiene la fórmula NH_3 o una disolución del mismo. Preferentemente, el amoníaco es una disolución acuosa de NH_3 .

20 Por "alquilo" se indica un grupo univalente derivado de un hidrocarburo saturado eliminando un átomo de hidrógeno. El hidrocarburo saturado puede contener átomos de carbono normales, secundarios o terciarios. Estos átomos de carbono pueden disponerse en cadena lineal o ramificada, o en anillo cíclico, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, un grupo alquilo pueden tener 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C1-C20), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo C1-C12), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C1-C6). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n -Pr, n -propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n -Bu, n -butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n -pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) y octilo ($(CH_2)_7CH_3$).

35 "Alquilenilo" se refiere a un grupo divalente derivado de un alquilo eliminando un átomo de hidrógeno. Es decir, "alquilenilo" puede ser un radical de hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalente derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Por ejemplo, un grupo alquilenilo pueden tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 12 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), 1,1-etilo ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propilo ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propilo ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares.

40 "Alquenilo" se refiere a un grupo univalente derivado de un hidrocarburo eliminando un átomo de hidrógeno en el que el hidrocarburo contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C1-C12), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C1-C6). Grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, y similares.

50 "Alquenileno" se refiere a un grupo divalente derivado de un alquenilo eliminando un átomo de hidrógeno. Es decir, "alquenileno" puede ser un radical de hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o lineal o insaturado cíclico que tiene dos centros de radical monovalente derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno parental.

"Alcoxilo" se refiere a un radical monovalente -OR en el que R es un alquilo o alquenilo.

55 "Base" se refiere a una sustancia cuya molécula o ión puede combinarse con un protón (ión hidrógeno), una sustancia capaz de donar un par de electrones (a un ácido) para la formación de un enlace covalente coordinado. Una base puede ser inorgánica u orgánica. Ejemplos de base incluyen, pero no se limitan a, hidróxido sódico, hidruro de sodio, amoníaco, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

"Halo" se refiere a un grupo univalente derivado de un elemento de halógeno que incluye flúor, cloro, bromo, yodo, y ástato.

Por "grupo saliente" se indica un grupo funcional capaz de desprenderse de una sustancia química. Ejemplos de grupo saliente incluyen, pero no se limitan a, alcoxi, hidroxilo, carboxilato, flúor, cloro, bromo, yodo, azida, tiocianato, nitro, mesilato (-OMs), tosilato (-OTs), triflato (-OTf), y etc.

5 "Heteroalquilo" o "heteroalquenilo" se refiere a alquilo o alquenilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están cada uno, independientemente entre sí, sustituidos con los mismos heteroátomos o grupos heteroatómicos o diferentes. Similarmente, "heteroalquileno" o "heteroalquenileno" se refiere a alquileno o alquenileno, respectivamente, en el que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están cada uno, independientemente entre sí, sustituidos con los mismos heteroátomos o grupos heteroatómicos o diferentes. Heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden sustituir los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y similares, y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden ponerse en cualquier posición interna del alquilo o alquenilo. Grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -N(R^a)₂-, =N-N=, -N=N-, -N=N-N(R^a)₂-, -PR^a-, -P(O)₂-, -POR^a-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -Sn(R^a)₂- y similares, donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, o un grupo protector.

20 "Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2^a ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde el grupo hidroxilo está o bien acilado o alquilado tal como bencilo, y tritilo éteres además de alquil éteres, tetrahidropiridil éteres, trialkilsilil éteres y alil éteres.

30 El término "sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado son cada uno, independientemente entre sí, sustituidos con el (los) mismo(s) sustituyente(s) o diferente(s). Grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a -R^c, halógeno, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, =S, -N(R^d)₂, =NR^b, =N-OR^b, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂NR^b, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR^b)(O), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)O⁻, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)N(R^d)₂, -C(NR^b)N(R^d)₂, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)O⁻, -OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)O⁻, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b, -NR^bC(O)N(R^d)₂, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)N(R^d)₂, donde R^c está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o R^c; y cada R^d es independientemente R^b o, alternativamente, los dos R^d pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos heteroátomos adicionales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, -N(R^d)₂ pretende incluir -NH₂, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo específico, un alquilo sustituido pretende incluir -alquilenol-O-alquilo, -alquilenol-heteroarilo, -alquilenol-cicloheteroalquilo, -alquilenol-C(O)OR^b, -alquilenol-C(O)N(R^d)₂ y -CH₂-CH₂-C(O)-CH₃. El uno o más grupos sustituyentes, tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cíclico que incluye cicloalquilo y cicloheteroalquilo.

50 El término "alcohol" en el presente documento significa un compuesto orgánico en el que un grupo hidroxilo (-OH) está unido a un átomo de carbono de un grupo alquilo o alquilo sustituido. El alcohol incluye alcoholes primarios, secundarios y terciarios. Ejemplos de alcohol incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, s-butanol y t-butanol. El alcohol puede estar adicionalmente opcionalmente sustituido.

El término "hidrocarburo de alcano" en el presente documento significa un compuesto orgánico o una mezcla de compuestos orgánicos que consiste en hidrógeno y carbono y no contiene o contiene cantidad traza de enlace carbono-carbono insaturado. Ejemplos de hidrocarburo de alcano incluyen, pero no se limitan a, hexanos y heptanos.

55 El término "base" se refiere a una sustancia que puede aceptar protones. Ejemplos de la base incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio (NaH), hidruro de potasio (KH), hexametildisilazano de sodio (NaHMDS), hexametildisilazano de potasio (KHMDS), *tert*-butóxido de sodio (Na^tBu), *tert*-butóxido de potasio (K^tBu), hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio, y una mezcla de los mismos. El término "base de hidróxido o alcóxido" se refiere a una base, cuya disociación produce el anión OH⁻ o RO⁻, donde R es un grupo alquilo. Ejemplos de la base de hidróxido incluyen, pero no se limitan a, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, y una mezcla de los mismos. Ejemplos de la base

de alcóxido incluyen, pero no se limitan a, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, y una mezcla de los mismos.

Por "temperatura ambiente" se indica la temperatura normal de la sala en la que las personas viven o tienen negocios. En un ejemplo, la temperatura ambiente indica una temperatura que oscila de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 °C.

Como se usa en el presente documento, "disolvente aprótico polar" se refiere a un disolvente que comparte potencia de disolución iónica con un disolvente prótico pero carece de un hidrógeno ácido. Un disolvente prótico es un disolvente que tiene un átomo de hidrógeno unido a un oxígeno como en un grupo hidroxilo o un nitrógeno como en un grupo amina. Más generalmente, cualquier disolvente molecular que contiene H^+ disociable, tal como fluoruro de hidrógeno, se llama un disolvente prótico. Las moléculas de tales disolventes próticos pueden donar un H^+ (protón). En cambio, disolventes apróticos no pueden donar hidrógeno. Los disolventes apróticos generalmente tienen altas constantes dieléctricas y alta polaridad. Ejemplos son sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida (DMF), dioxano, hexametilfosforotriamida (HMPTA) y tetrahidrofurano (THF).

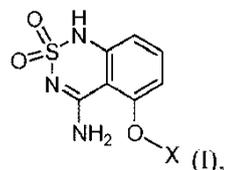
El término "amina orgánica" en el presente documento indica un compuesto que tiene la fórmula estructural $N(R)_3$, en la que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, o alternativamente, dos de R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico. Ejemplos de amina orgánica incluyen, pero no se limitan a, metilamina, dimetilamina, dietilamina, metiletilamina, trietilamina, diisopropilamina (DIEA), morfolina, piperidina, y combinaciones de las mismas.

El término "en porciones", como se usa en el presente documento, describe una descarga controlada de una sustancia para añadir a otra sustancia o llenar un reactor o recipiente. La descarga controlada puede ser discreta o continua. La descarga en porciones de una sustancia puede incluir descargar la sustancia en una porción o en múltiples porciones. En un ejemplo, un líquido se añade a una mezcla de reacción durante un periodo de tiempo prolongado controlando la velocidad de descarga del líquido. En otro ejemplo, un material sólido se añade a una mezcla de reacción dividiendo el material sólido en múltiples porciones y descargando el material sólido en una porción de una vez.

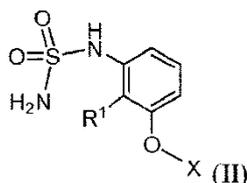
Procesos/métodos

La presente invención proporciona métodos/procesos como se definen en las reivindicaciones para preparar los compuestos que tienen la fórmula estructural (I) susceptibles a proceso a gran escala.

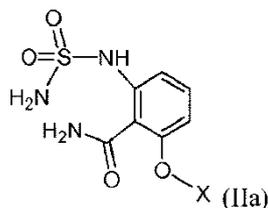
La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):



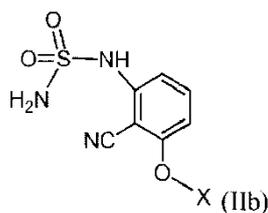
que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (II)



con una base o un reactivo de activación, en la que R^1 es $-CN$ o $-C(O)NH_2$; y X es alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenoilo o heteroalquenoilo sustituido. Por ejemplo, este proceso puede comprender hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIa)

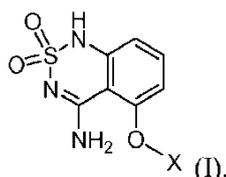


con un reactivo de activación para proporcionar el compuesto de fórmula (I). Alternativamente, este proceso puede comprender hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIb)



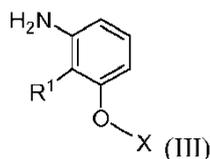
con una base para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural preparando un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):



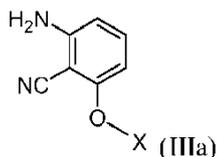
5

que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (III)



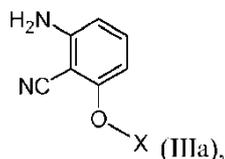
10

con $\text{NH}_2\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ o $\text{Cl-S(O)}_2\text{-NH}_2$ opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar directamente el compuesto que tiene la fórmula estructural (I), o alternativamente para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula estructural (II) de la reivindicación 1 que se hace reaccionar adicionalmente con una base inorgánica o un reactivo de activación para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula estructural (I), en la que R^1 es $-\text{CN}$ o $-\text{C(O)NH}_2$; y X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido. Por ejemplo, este proceso puede comprender hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIa):

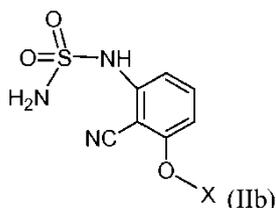


15

con $\text{NH}_2\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$ en presencia de una base para proporcionar el compuesto de fórmula (I). Alternativamente, este proceso puede comprender hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIa)

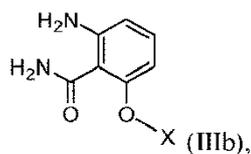


con $\text{Cl-S(O)}_2\text{-NH}_2$ para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIb)

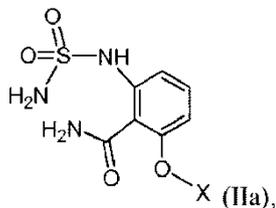


20

que se hace reaccionar adicionalmente con una base para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula estructural (I). Alternativamente, este proceso puede comprender hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIb)

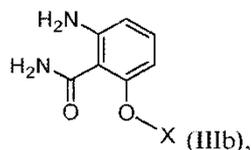


con Cl-S(O)₂-NH₂ para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIa),

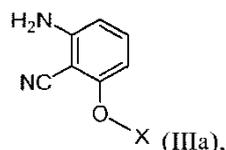


5 que se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo de activación para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula estructural (I).

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIb):

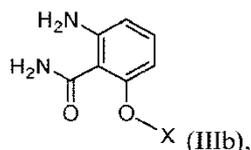


que comprende hidrolizar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIa)

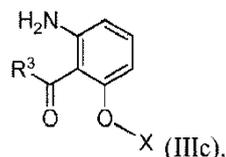


10 en la que X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIb):

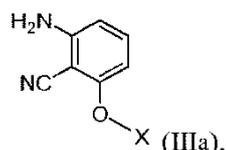


que comprende tratar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc) con amoníaco,

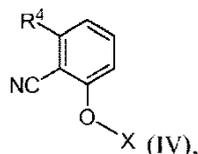


15 en la que X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido; y R³ es halógeno o alcoxilo.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIa):

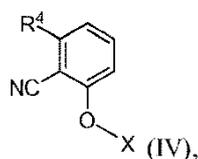


que comprende reducir un compuesto que tiene la fórmula estructural (IV), o tratar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IV) con amoníaco,



5 en la que R⁴ es nitro o halógeno; y X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido. Por ejemplo, este proceso puede comprender reducir el compuesto que tiene la fórmula estructural (IV) para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIa), en la que R⁴ es nitro. Alternativamente, el proceso puede comprender tratar el compuesto que tiene la fórmula estructural (IV) con amoníaco para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIa), en la que R⁴ es halógeno.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IV):



10

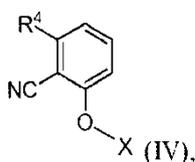
que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (V)



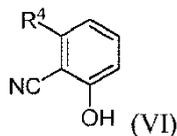
15

con X-OH en presencia de una base; en la que R⁴ es nitro, -NH₂, o halógeno; X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido; y R⁵ es nitro o halógeno.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IV):



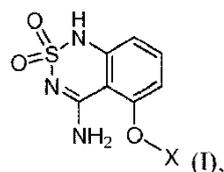
que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (VI)



20

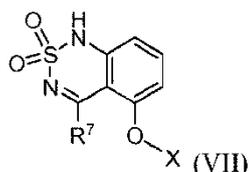
con X-R⁶ en presencia de una base o un reactivo de activación; en la que R⁴ es nitro, -NH₂, o halógeno; X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido; y R⁶ es un grupo saliente seleccionado de halógeno, -OMs, -OTs y -OTf.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):



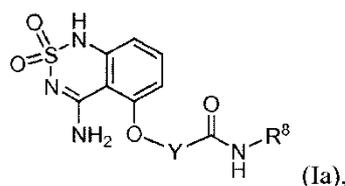
25

que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII)

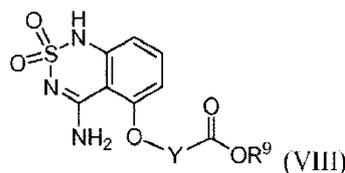


con NH_3 o $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; en la que R^7 es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OMs, -OTs y -OTf, X es alquilo C1-C12, -Y-C(O)-OR² o Y-C(O)-NH-R²; Y es alquilenilo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R² es hidrógeno o alquilo C1-C12.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ia):

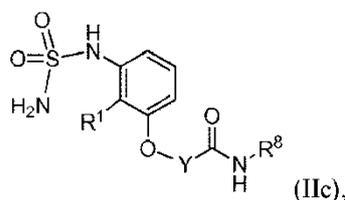


que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (VIII)

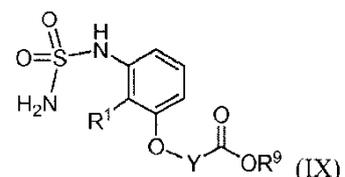


- 10 con R⁸-NH₂, en presencia de un reactivo de activación; en la que Y es alquilenilo C1-C12 o alquenileno C1-C12; R⁸ es alquilo C1-C12; y R⁹ es hidrógeno o alquilo C1-C12.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIc):

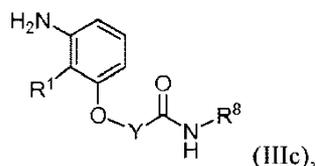


que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IX)

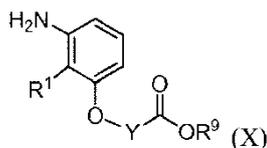


- 15 con R⁸-NH₂, en presencia de un reactivo de activación; en la que R¹ es -CN o -C(O)NH₂; cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C12; Y es alquilenilo C1-C12 o alquenileno C1-C12; R⁸ es alquilo C1-C12; y R⁹ es hidrógeno o alquilo C1-C12.

- 20 En una realización, la presente invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc):

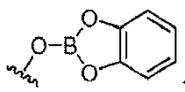


que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (X)



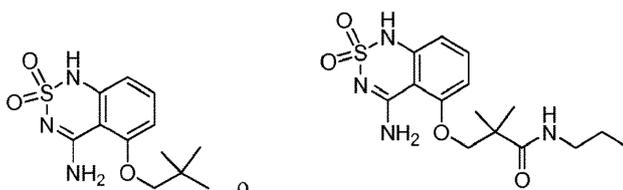
con R⁸-NH₂, en presencia de un reactivo de activación; en la que R¹ es -CN o -C(O)NH₂; Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R⁸ es alquilo C1-C12; y R⁹ es hidrógeno o alquilo C1-C12.

- 5 La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene una fórmula estructural de R⁶-Y-C(O)-NH-R² que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene a fórmula estructural de R⁶-Y-C(O)-R¹⁰ con R²-NH₂, opcionalmente en presencia de un reactivo de activación o una base; en la que R² es hidrógeno o alquilo C1-C12; R⁶ es halógeno o hidroxilo; Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; R¹⁰ es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OR¹¹, -O-C(=CH₂)-OR¹², y



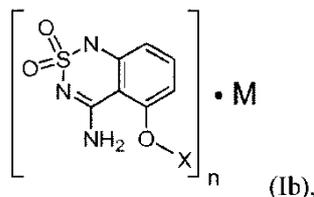
- 10 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C1-C12; y R¹² es alquilo C1-C12.

En realizaciones preferidas de los procesos anteriormente descritos, el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) es

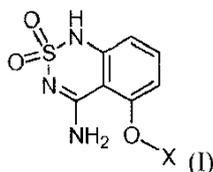


- 15 En una realización, la presente invención proporciona síntesis de la sal de sodio de los compuestos que tienen la fórmula estructural (I) susceptibles a proceso a gran escala. Se observó que las sales de sodio de los presentes compuestos tienen propiedades físicas mejoradas especialmente con respecto a características de solubilidad mejoradas en disolventes específicos que se usan para preparar disoluciones madre.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ib):



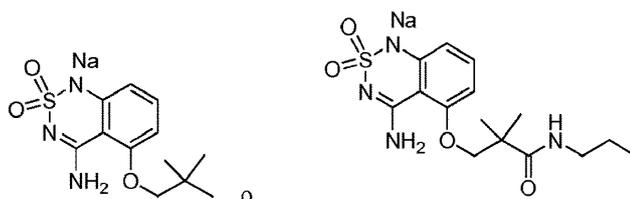
- 20 que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (I)



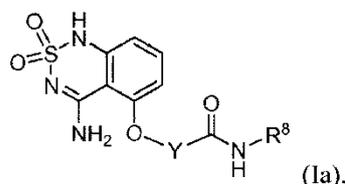
con una base inorgánica basada en metal alcalino, en la que n es 1, M es un catión de sodio. X es alquilo C1-C12, -Y-C(O)-OR² o -Y-C(O)-NH-R²; Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R² es hidrógeno o alquilo C1-C12.

- 25 En una realización de los procesos anteriormente descritos, X está seleccionado del grupo que consiste en CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH(CH₂)₂, -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₂, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃ y -CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃.

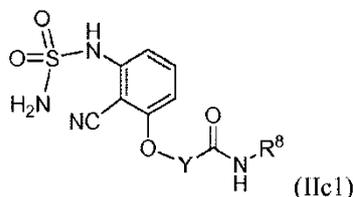
- 30 En realizaciones preferidas de los procesos anteriormente descritos, el compuesto que tiene la fórmula estructural (Ib) es



La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ia):



que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIc1)



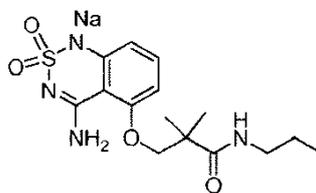
5

con una base de hidróxido o alcóxido en una disolución acuosa a una temperatura que oscila de aproximadamente 25 a aproximadamente 95 °C, en la que Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R⁸ es alquilo C1-C12. La base de hidróxido puede ser hidróxido sódico, hidróxido potásico, o una mezcla de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 35 a aproximadamente 85 °C. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 °C. Dependiendo de las condiciones de reacción, tal como temperatura, escala y concentración de la mezcla de reacción, la reacción puede llevarse a cabo en aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas. La reacción puede llevarse a cabo en aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas. La reacción puede comprender además añadir un alcohol a la mezcla de reacción del compuesto que tiene la fórmula estructural (IIc1) y la base de hidróxido para formar una mezcla acuosa-alcohol; y añadir una disolución de clorhidrato a la mezcla acuosa-alcohol para ajustar el pH de la misma a un intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. El alcohol puede ser metanol, etanol, propanol, o una mezcla de los mismos. La disolución de clorhidrato puede ser una disolución acuosa. El pH de la mezcla acuosa-alcohol puede ajustarse a aproximadamente 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8 o 4,9. La mezcla de reacción del compuesto que tiene la fórmula estructural (IIc1) y la base de hidróxido puede lavarse con un éter antes de la adición del alcohol. Ejemplos del éter incluyen, pero no se limitan a, dimetil éter, dietil éter, diisopropil éter, di-terc-butil éter, metil terc-butil éter, o una mezcla de los mismos. En una realización específica, el compuesto que tiene la fórmula estructural (Ia) es

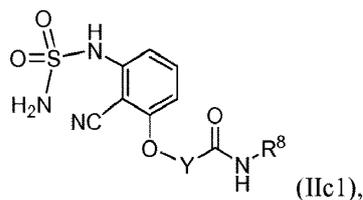
10

15

20

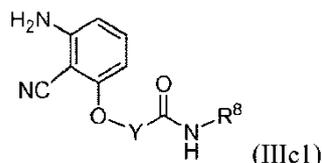


La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIc1):



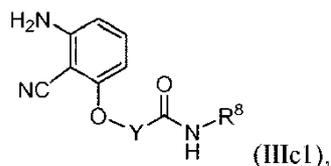
25

que comprende añadir una disolución de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1)



en un disolvente mixto de cloruro de metileno y dimetilacetamida a una disolución de $\text{Cl-S(O)}_2\text{-NH}_2$ (cloruro de sulfamoilo) en cloruro de metileno para formar una mezcla de reacción; mantener la mezcla de reacción a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 18 horas; y extraer la mezcla de reacción con una disolución acuosa de una base de hidróxido o alcóxido para formar una disolución básica extraída en la que el compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1) está estabilizado; en la que Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R^8 es alquilo C1-C12. La base de hidróxido o alcóxido puede ser hidróxido sódico o hidróxido potásico. La relación de volumen de cloruro de metileno y dimetilacetamida en el disolvente mixto puede ser de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1. El cloruro de metileno y la dimetilacetamida en el disolvente mixto pueden estar en una relación que oscila de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 30:1. El cloruro de metileno y la dimetilacetamida en el disolvente mixto pueden estar en una relación que oscila de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 25:1. El cloruro de metileno y la dimetilacetamida en el disolvente mixto pueden estar en una relación que oscila de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1. El cloruro de metileno y la dimetilacetamida en el disolvente mixto pueden estar en una relación que oscila de aproximadamente 16:1. Durante la adición de la disolución de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1) a la disolución de $\text{Cl-S(O)}_2\text{-NH}_2$, la mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura que oscila de aproximadamente -5 a aproximadamente 15 °C, con el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 °C más preferido. En la reacción, el disolvente para la disolución de $\text{Cl-S(O)}_2\text{-NH}_2$ puede ser cloruro de metileno. La disolución de $\text{Cl-S(O)}_2\text{-NH}_2$ puede ser en un disolvente mixto de cloruro de metileno y acetonitrilo. La relación de volumen de cloruro de metileno y acetonitrilo puede oscilar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1. La relación de volumen de cloruro de metileno y acetonitrilo puede oscilar de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1. Después de la mezcla de reacción del compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1) y $\text{Cl-S(O)}_2\text{-NH}_2$, se mantiene a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 18 horas y/o antes de la extracción de la mezcla de reacción con una disolución acuosa de una base de hidróxido o alcóxido, la mezcla de reacción puede inactivarse con una disolución acuosa de NaHCO_3 . Es decir, se mezcla una disolución acuosa de NaHCO_3 con la mezcla de reacción para formar una mezcla extinguida. La mezcla extinguida se mantiene a una temperatura de aproximadamente 45 °C o inferior durante el proceso de mezcla. La temperatura puede mantenerse en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 °C, con el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 °C más preferido. La disolución acuosa de NaHCO_3 puede ser una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . El proceso de mezcla puede llevarse a cabo añadiendo la disolución acuosa de NaHCO_3 a la mezcla de reacción o añadiendo la mezcla de reacción a la disolución acuosa de NaHCO_3 .

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1):

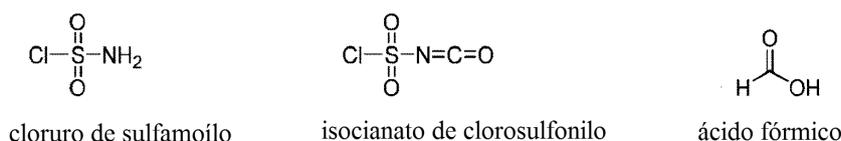


que comprende hacer reaccionar HO-Y-C(O)-NHR^8 con 2-amino-6-fluorobenzonitrilo en un disolvente aprótico polar en presencia de una base para formar una primera disolución de mezcla; concentrar la primera disolución de mezcla para formar una primera disolución de mezcla concentrada, en la que el volumen de la primera disolución de mezcla concentrada es equivalente o inferior a aproximadamente el 50 % del volumen de la primera disolución de mezcla; diluir la primera disolución de mezcla concentrada con un éter para formar una segunda disolución de mezcla; concentrar la segunda disolución de mezcla para formar una segunda disolución de mezcla concentrada, en la que el volumen de la segunda disolución de mezcla concentrada es equivalente o inferior a aproximadamente el 50 % del volumen de la segunda disolución de mezcla; diluir la segunda disolución de mezcla concentrada con acetato de etilo para formar una tercera disolución de mezcla; y concentrar la tercera disolución de mezcla para formar una tercera disolución de mezcla concentrada; en la que Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R^8 es alquilo C1-C12. El disolvente aprótico polar puede ser THF. Ejemplos de la base incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio (NaH), hidruro de potasio (KH), hexametildisilazano de sodio (NaHMDS), hexametildisilazano de potasio (KHMDS), terc-butóxido de sodio (NaO^tBu), terc-butóxido de potasio (KO^tBu), y una mezcla de los mismos. Ejemplos del éter incluyen, pero no se limitan a, dimetil éter, dietil éter, diisopropil éter, di-terc-butil éter, metil terc-butil éter o una mezcla de los mismos. La reacción de HO-Y-C(O)-NHR^8 con 2-amino-6-fluorobenzonitrilo puede llevarse a cabo mezclando HO-Y-C(O)-NHR^8 con la base para formar una mezcla reactiva, y entonces mezclando la mezcla reactiva con 2-amino-6-fluorobenzonitrilo. La relación molar de HO-Y-C(O)-NHR^8 con respecto a la base puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. La relación molar de HO-Y-C(O)-NHR^8 con respecto a la base puede oscilar de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,8:1. La relación molar de HO-Y-C(O)-NHR^8 con respecto a la base puede ser aproximadamente 1,5:1. Las etapas de concentración anteriores pueden llevarse a cabo

evaporando el disolvente. La evaporación puede llevarse a cabo mediante cualquier medio conocido para un experto en la materia que incluye, pero no se limita a, aplicar vacío a la mezcla de reacción, elevar la temperatura de la mezcla de reacción, centrifugar la mezcla de reacción sobre una superficie sólida, agitar la mezcla de reacción, insuflar aire u otro gas a la superficie de la mezcla de reacción, y cualquier combinación de los mismos.

5 Preferentemente, la temperatura de la disolución de mezcla durante el proceso de evaporación no es superior a aproximadamente 50 °C. La evaporación puede llevarse a cabo por evaporación rotatoria de la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 50 °C o inferior, con la temperatura de aproximadamente 40 °C o inferior más preferida. El volumen de cualquiera de la primera, segunda y tercera disoluciones de mezcla concentradas puede ser equivalente o inferior a aproximadamente el 45 % del volumen de la primera, segunda y tercera disoluciones de mezcla, respectivamente. El volumen de cualquiera de la primera, segunda y tercera disoluciones de mezcla concentradas puede ser equivalente o inferior a aproximadamente el 35 % del volumen de la primera, segunda y tercera disoluciones de mezcla, respectivamente. El volumen de cualquiera de la primera, segunda y tercera disoluciones de mezcla concentradas pueden ser equivalente o inferior a aproximadamente el 30 % del volumen de la primera, segunda y tercera disoluciones de mezcla, respectivamente. El compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1) puede precipitar en la tercera disolución de mezcla concentrada como sólidos. La tercera disolución de mezcla concentrada puede diluirse con un hidrocarburo de alcano, y los sólidos del compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc1) pueden filtrarse y lavarse con el hidrocarburo de alcano. Ejemplos del hidrocarburo de alcano incluyen, pero no se limitan a, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos. La segunda disolución de mezcla puede lavarse con agua o una disolución acuosa antes de la concentración de la segunda disolución de mezcla.

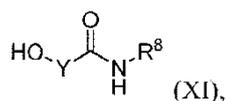
La presente descripción desvela un proceso de preparación de cloruro de sulfamoilo que comprende hacer reaccionar isocianato de clorosulfonilo con ácido fórmico en presencia de una amina orgánica. Ejemplos de la amina orgánica incluyen, pero no se limitan a, metilamina, dimetilamina, dietilamina, metiletilamina, trietilamina, diisopropiletilamina (DIEA), morfolina, piperidina, y combinaciones de las mismas. Las estructuras químicas de cloruro de sulfamoilo, isocianato de clorosulfonilo y ácido fórmico se muestran a continuación:



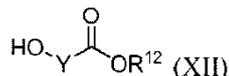
La reacción puede comprender añadir en porciones una primera mezcla de ácido fórmico y la amina orgánica a una segunda mezcla de isocianato de clorosulfonilo y la amina orgánica para formar una mezcla de reacción. La relación molar de ácido fórmico con respecto a la amina orgánica puede ser de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 10:1, y la relación molar de isocianato de clorosulfonilo con respecto a la amina orgánica puede ser de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 10:1. Las relaciones molares de ácido fórmico con respecto a la amina orgánica e isocianato de clorosulfonilo con respecto a la amina orgánica pueden ser independientemente de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 15:1. Las relaciones molares de ácido fórmico con respecto a la amina orgánica e isocianato de clorosulfonilo con respecto a la amina orgánica pueden ser independientemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 20:1. La primera y segunda mezclas anteriores pueden ser independientes en un disolvente orgánico. La primera y segunda mezclas anteriores pueden estar ambas en cloruro de metileno. La mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura no superior a aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura que oscila de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura que oscila de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura que oscila de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 45 °C.

La reacción de convertir isocianato de clorosulfonilo en cloruro de sulfamoilo forma gas CO y CO₂. Así, dependiendo de la escala de la reacción, el proceso de reacción puede monitorizarse y controlarse. El proceso de reacción puede monitorizarse y controlarse por cualquier método de monitorización o control conocido para un experto en la materia que incluye tanto métodos instrumentales como visuales. La primera mezcla puede añadirse a la segunda mezcla en múltiples porciones, en la que las múltiples porciones comprenden una porción inicial y una o más porciones posteriores, y cada porción posterior de la primera mezcla no se añade a la segunda mezcla hasta que la mezcla de reacción deje de formar gas CO₂. La formación de gas CO₂ puede monitorizarse por un método de cromatografía de gases (CG). La formación de gas CO₂ puede monitorizarse detectando el cambio de temperatura de la reacción. La formación de gas CO₂ puede monitorizarse por observación visual. La formación de gas CO₂ puede monitorizarse por una combinación de CG, detección de temperatura y observación visual.

La presente descripción desvela un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (XI):



que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (XII):



5 con NH_2R^8 a una presión superior a la presión atmosférica normal a una temperatura superior a aproximadamente 80 °C, en la que Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y R^8 y R^{12} son independientemente alquilo C1-C12. La condición presurizada puede crearse por cualquier método conocido para un experto en la materia. La condición presurizada puede crearse realizando la reacción en un reactor sellado con calor. La condición presurizada puede crearse presurizando el reactor a una presión deseada con nitrógeno. La reacción puede realizarse a una temperatura que oscila de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 200 °C. La reacción puede realizarse a una temperatura que oscila de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 120 °C. La reacción puede realizarse a una presión de aproximadamente 600 psig (4,137 MPa). La reacción puede realizarse a una presión de aproximadamente 500 psig (3,447 MPa) o inferior. La reacción puede realizarse a una presión de aproximadamente 400 psig (2,758 MPa) o inferior. La reacción puede realizarse en un reactor sellado a una temperatura de aproximadamente 120 °C. La relación molar de NH_2R^8 con respecto a un compuesto que tiene la fórmula estructural (XI) puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. La relación molar de NH_2R^8 con respecto a un compuesto que tiene la fórmula estructural (XI) puede ser de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,8:1. La relación molar de NH_2R^8 con respecto a un compuesto que tiene la fórmula estructural (XI) puede ser de aproximadamente 1,5:1.

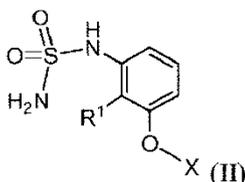
20 En los procesos anteriormente descritos, Y puede seleccionarse del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

En los procesos anteriormente descritos, R^8 puede ser metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo.

Productos intermedios

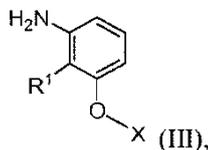
25 La presente invención también proporciona productos intermedios sintéticos para preparar los compuestos que tienen la fórmula estructural (I) susceptibles a proceso a gran escala.

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la fórmula estructural (II)



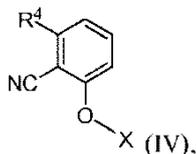
30 en la que R^1 es $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido; y R^2 es hidrógeno o alquilo C1-C12.

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la fórmula estructural (III):



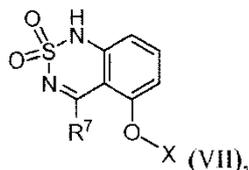
35 en la que R^1 es $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$; X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido; y cada R^2 es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C12.

La presente descripción desvela un compuesto que tiene la fórmula estructural (IV):



en la que R⁴ es nitro, -NH₂ o halógeno; y X es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII):



5 en la que R⁷ es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OMs, -OTs y -OTf;

X es alquilo C1-C12, -Y-C(O)-OR² o -Y-C(O)-NH-R²; Y es alquilenilo C1-C12 o alquenilenilo C1-C12; y R² es hidrógeno o alquilo C1-C12.

La presente descripción desvela un compuesto que tiene una fórmula estructural de R⁶-Y-C(O)-NH-R², en la que R² es hidrógeno o alquilo C1-C12; y R⁶ es halógeno o hidroxilo.

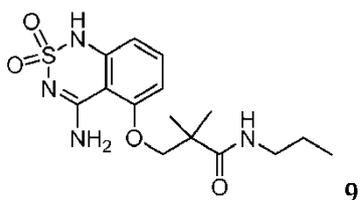
10 En realizaciones preferidas de los compuestos anteriormente descritos, X está seleccionado del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃ y -CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃.

15 En realizaciones preferidas de los compuestos anteriormente descritos, Y está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂- y -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂-.

Realizaciones específicas

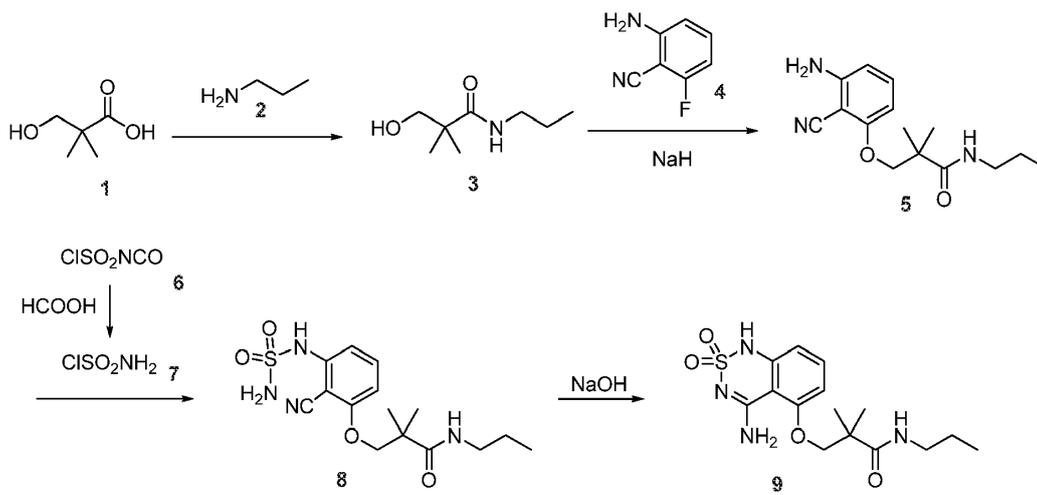
20 Los siguientes ejemplos y esquemas se proporcionan para ilustrar los procesos/métodos y productos intermedios para preparar compuestos de la presente invención.

En una realización de la presente invención, el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) o fórmula (Ia) es el compuesto 9 a continuación:



25 Un enfoque para la síntesis de **9** (Esquema 1) requiere 4 etapas a partir de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (**1**) comercialmente disponible. El ácido **1** se acopla primero a la amina **2** usando reacción de acoplamiento convencional para proporcionar la amida **3**, que se hace reaccionar adicionalmente con 2-amino-6-fluorobenzonitrilo **4** (Chimia 2006, 60, 584) dando el derivado de 2-aminonitrilo **5**. El tratamiento de **5** con cloruro de sulfamoilo **7**, preparado a partir de isocianato de clorosulfonilo **6** (Brodsky, B. H.; Bois, J. D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 15391),
 30 proporciona el derivado de sulfamoilamino **8** que se cicla además dando **9** en presencia de NaOH.

Esquema 1



En una realización del Esquema 1, se evaluaron diferentes bases para la conversión del compuesto 3 en el compuesto 5. Estas bases son NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral), NaHMDS (1 M en THF), KO^tBu (1 M en THF) usando THF como disolvente y K₂CO₃ usando DMF como disolvente. En un ejemplo específico, el número de equivalentes de NaH se evaluó monitorizando la reacción por CG. Se determinó que 1,7 equivalentes de NaH era la cantidad preferida de base, siendo esta reacción normalmente calentada a reflujo durante la noche. También se investigó el tratamiento final de la reacción. Un enfoque fue eliminar aproximadamente 2/3 del THF mediante destilación, luego retro-dilución al volumen original con MTBE y realizar dos lavados con agua, de manera que el pH del 2º lavado fuera 10-11. Entonces se haría el intercambio de disolvente en EtOAc, seguido de concentración y precipitación con hexanos. La relación de EtOAc con respecto a hexanos es de aproximadamente 5 volúmenes de EtOAc a aproximadamente 10 a 15 volúmenes de hexanos.

Debido a la gran cantidad de gas que puede ser instantáneamente generada cuando se hace reaccionar isocianato de clorosulfonilo (CSI) con ácido fórmico, se realizó una amplia evaluación de la seguridad. En una realización del Esquema 1, se realizó la evaluación de esta reacción usando trietilamina como aditivo, particularmente en ciertas condiciones diluidas, tales como, por ejemplo, CSI (1 equivalente) mezclado con CH₂Cl₂ (15,6 volúmenes) y se calentó a 42 °C, luego se añadió HCOH (1,02 equivalentes) que contenía Et₃N. Se añadieron cantidades variables de trietilamina al 1, 2, 3 y 5 % en moles y se midió la tasa de desprendimiento de gas. Se determinó que el 5 % en moles era la cantidad preferida para usar, ya que ésta dio una reacción más instantánea una vez se había consumido la carga inicial de ácido fórmico. También se investigaron diferentes concentraciones y se mostró que la reacción podría ser operada satisfactoriamente entre 2,2 volúmenes de CH₂Cl₂ y 15,6 volúmenes de CH₂Cl₂, manteniendo los equivalentes de CSI y HCOH a 1:1,02 y cantidades variables de trietilamina del 1-5 % en moles. La dilución de la disolución de ácido fórmico con CH₂Cl₂ hasta 1 volumen también se demostró satisfactoriamente y se adoptó para el aumento de escala de manera que pudiera lograrse un control más preciso de la cantidad de cada alícuota añadida. Como hubo un periodo inicial que se observó para la reacción de isocianato de clorosulfonilo, se requirió un método de determinación cuando la 1ª alícuota había reaccionado completamente para evitar cualquier posible acumulación que pudiera tener consecuencias de seguridad adversas. Después de que se consumiera la 1ª alícuota, el desprendimiento de gas pudo observarse fácilmente por espumación de la mezcla de reacción junto con una endoterma perceptible. Se realizó una reacción buscando diferentes formas de monitorización de la reacción. En el laboratorio, ReactIR pareció ser una herramienta plausible para monitorizar la reacción. Otros métodos investigaron incluyen FTIR e espectroscopía de masas de inyección directa. Otro método implicó tomar una muestra del gas e inyectarlo en la CG (usando un detector TCD) que buscaba CO y CO₂. Como estaba fácilmente a mano un patrón de CO₂, éste se inyectó y se confirmó el desprendimiento de gas CO₂ con otro pico que se observó que se creía que era CO. Este método de CG se evaluó entonces adicionalmente llevando a cabo la reacción con un flujo constante de N₂. En resumen, la reacción de isocianato de clorosulfonilo con ácido fórmico podría monitorizarse evitando cualquier acumulación y las consecuencias adversas de la misma.

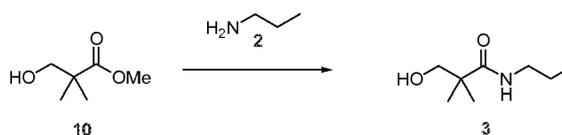
En una realización del Esquema 1, la reacción de convertir el compuesto 5 en el compuesto 8 se realizó usando un disolvente seleccionado de cloruro de metileno, una mezcla de cloruro de metileno y dimetilacetamida, una mezcla de cloruro de metileno y acetonitrilo, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, se usó una mezcla de cloruro de metileno y dimetilacetamida con la relación de volumen de 8 con respecto a 0,5 como disolvente para la reacción. En otro ejemplo, se añadió acetonitrilo a la disolución de cloruro de metileno del compuesto 7 antes de mezclar la disolución del compuesto 7 con la disolución del compuesto 5. El proceso de mezcla podría llevarse a cabo ya sea añadiendo el compuesto 7 al compuesto 5 o añadiendo el compuesto 5 al compuesto 7. En un ejemplo, después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NaHCO₃. Después de extinguir con disolución saturada de NaHCO₃, el compuesto 8 se extrajo de la disolución de CH₂Cl₂ usando 5 equivalentes de

una disolución 1 N de NaOH, seguido de una retro-extracción de la fase orgánica con 0,67 equivalentes de una disolución 1 N de NaOH. Esto dio una disolución del compuesto **8** en NaOH acuoso.

En una realización del Esquema 1, la ciclación del compuesto **8** se realizó en condiciones acuosas. Preferentemente, la disolución en NaOH del compuesto **8** se lavó con MTBE antes de la reacción de ciclación. Se investigaron diversas temperaturas (t.a., 45 °C, 65 °C y 80 °C) para la ciclación. En un ejemplo, la ciclación se llevó a cabo lavando primero la disolución de NaOH del compuesto **8** con MTBE, que fue seguido de la adición de EtOH y entonces la acidificación con HCl para precipitar el compuesto **9**. El rendimiento de reacción y la pureza del compuesto **9** basados en los precipitados sólidos podrían ajustarse añadiendo diferentes cantidades de EtOH. Entonces, se investigó la purificación de los precipitados (compuesto en bruto **9**). El enfoque preferido fue suspender el material en bruto en una mezcla 50:50 de EtOH/agua a 80 °C durante 2 horas y entonces enfriar a temperatura ambiente, filtrar y lavar.

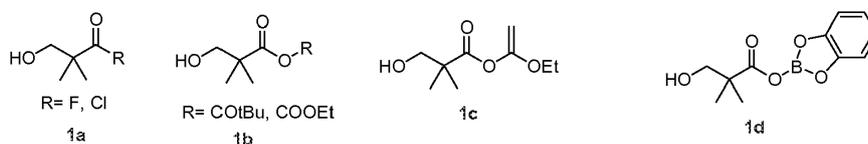
Como se muestra por el Esquema 2 a continuación, el 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (**10**) comercialmente disponible puede convertirse fácilmente en la amida **3** mediante tratamiento con la amina **2** pura a temperaturas elevadas y/o condición presurizada. En una realización, la preparación del compuesto **3** a partir de los compuestos **1** y **2** se realiza a una condición presurizada. Se realizaron experimentos usando un reactor Parr de 300 ml para evaluar la reacción a una temperatura inferior a 200 °C. Condiciones iniciales de presurización del reactor a 400 psig (2,758 MPa) con nitrógeno y luego calentándolo a 120 °C dieron la conversión completa en el plazo de 24 h. La presión generada cuando se opera en estas condiciones superó 600 psig (4,137 MPa) que estuvo por encima de lo que el reactor de 5 galones (18,9 l) puede actualmente operar con seguridad, dada la clasificación de las líneas de ventilación (siendo ésta no superior a 500 psig (3,447 MPa) totales). Entonces se investigaron una variedad de condiciones para la reacción de presión de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo **1** con n-propilamina **2** (1 o 1,5 equivalentes) con y sin presurización del reactor con nitrógeno. Una de las condiciones de reacción preferidas fue realizar la reacción a 120 °C sin ninguna presión de nitrógeno adicional usando 1,5 equivalentes de n-propilamina. Entonces se realizó la concentración de este material usando tolueno como disolvente para eliminar azeotrópicamente el subproducto de metanol, además de la n-propilamina en exceso. Esto dio **3** como un aceite viscoso que no se usó normalmente como tal, pero se observó que dejándolo estar, este material empezaba a cristalizar.

Esquema 2



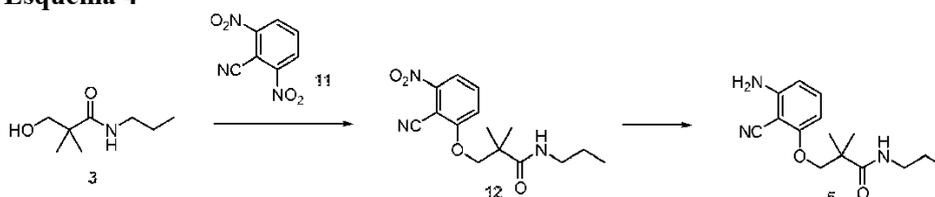
Pueden usarse otros métodos para mejorar la síntesis de la amida **3** para obtener un proceso que pueda cambiarse de escala (para una revisión véase Tetrahedron 61 (2005) 10827-10852). Esto incluye el uso de otros reactivos de acoplamiento, otros ésteres o el uso de un ácido carboxílico activado **1**, tal como, por ejemplo, cloruro de acilo o fluoruro **1a**, anhídrido mixto **1b**, éster etoxivinílico **1c**, aciloxiboronato **1d** (Esquema 3).

Esquema 3



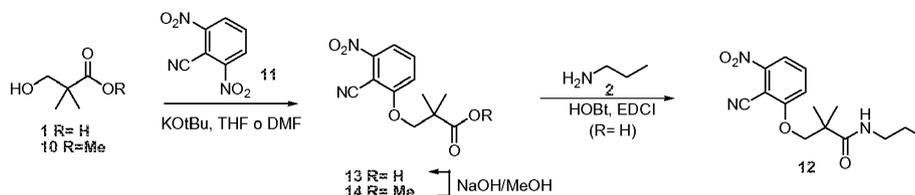
La amida **3** también puede hacerse reaccionar con 2,4-dinitrobenzonitrilo **11** usando NaH, terc-butóxido de potasio u otras bases adecuadas en THF, DMF u otros disolventes apropiados (N. V. Harris, C. Smith, K. Bowden, J. Med. Chem. 1990, 33, 434) para proporcionar el producto intermedio **12** que se reduce adicionalmente a los productos intermedios **5** deseados mediante hidrogenación en presencia de Pd/C u otros agentes reductores (Esquema 4).

Esquema 4



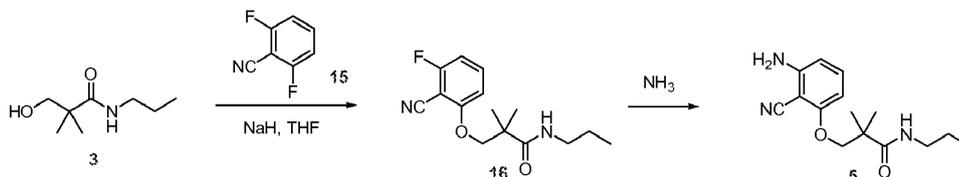
Alternativamente, la amida **12** puede prepararse a partir del ácido **1** o el éster **10**, por primero reacción con nitrobenzoceno **11** para proporcionar los productos intermedios **13** y **14**, respectivamente. El éster **14** puede hidrolizarse adicionalmente al ácido **13**, y entonces el ácido **13** se acopla a la amina **2** para proporcionar la amida **12** (Esquema 5). Pueden usarse otros ésteres en lugar del éster metílico que incluye otros ésteres de alquilo, tales como etilo, butilo, terc-butilo, para mejorar el proceso de hidrólisis.

Esquema 5



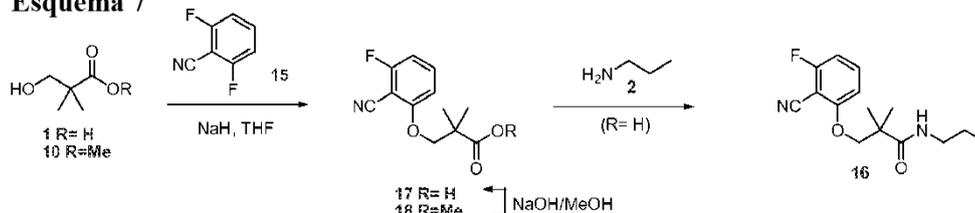
Como se muestra en el esquema 6, puede prepararse 3'-(3-amino-2-cianofenoxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida **5** a partir de otra vía haciendo reaccionar el alcohol **3** con 2,6-difluorobenzonitrilo **15** (J. Thurmond et al, J. Med. Chem. 2008, 51, 449) para proporcionar el derivado de flúor **16** que puede hacerse reaccionar adicionalmente con amoníaco para proporcionar el producto intermedio **5** deseado.

Esquema 6



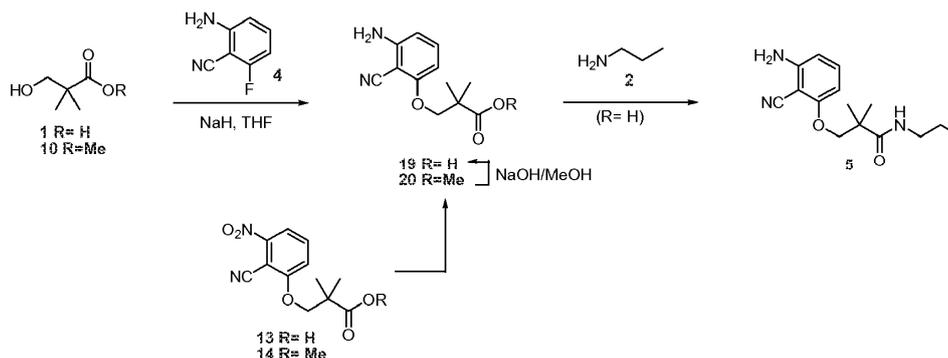
Alternativamente, la amida **16** puede prepararse a partir del ácido **1** o el éster **10** por primero reacción con el 2,6-difluorobenzonitrilo **15** para proporcionar los productos intermedios **17** y **18**, respectivamente. El éster **18** puede hidrolizarse adicionalmente al ácido **17**, y entonces el ácido **17** puede entonces acoplarse a la amina **2** para proporcionar la amida **16** (Esquema 7).

Esquema 7



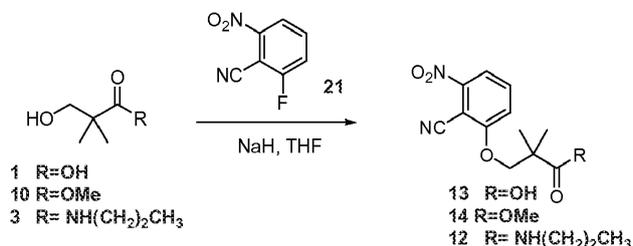
Otra alternativa a la síntesis del producto intermedio **5** se describe en el Esquema 8. El ácido **1** o éster **10** se hace reaccionar con 2-amino-6-fluorobenzonitrilo **4** para proporcionar el ácido **19** o el éster **20**, respectivamente. El último puede prepararse alternativamente a partir de los productos intermedios **13** y **14**, respectivamente, mediante reducción del grupo nitro en el grupo amino usando por ejemplo SnCl₂ u otros agentes reductores conocidos apropiados. El ácido **19** o el éster **20** pueden entonces convertirse usando los procedimientos usuales descritos anteriormente dando la amida **5**.

Esquema 8



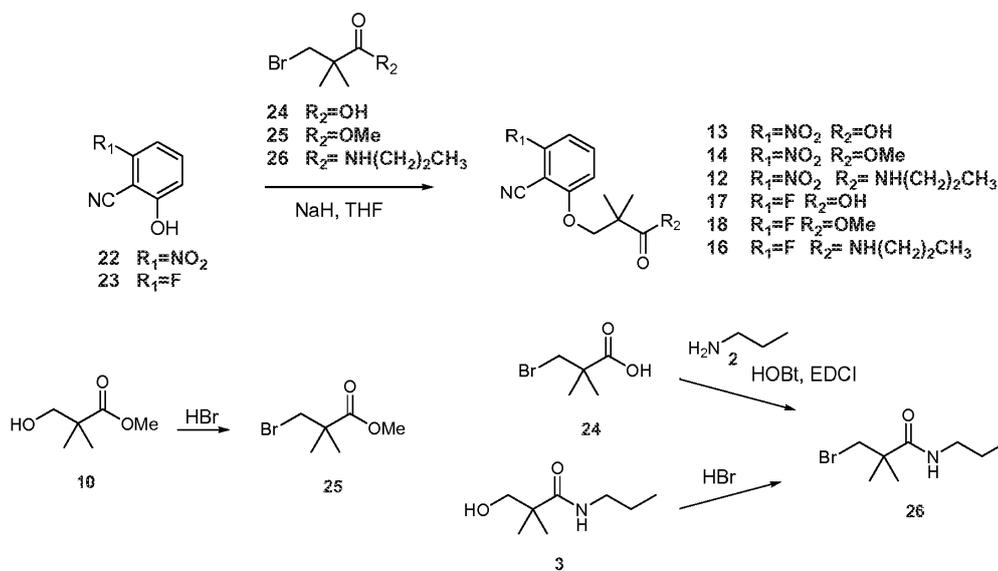
También puede tratarse el 2-fluoro-6-nitrobenzonitrilo **21** (N. Guedira, R. Beugelmans, J. Org. Chem. 1992, 57, 5577-5585) comercialmente disponible con los alcoholes **1**, **10** o **3** para proporcionar respectivamente los productos intermedios **13**, **14** y **12** deseados (Esquema 9) que pueden convertirse adicionalmente en **5** usando los procedimientos que se han descrito anteriormente.

Esquema 9



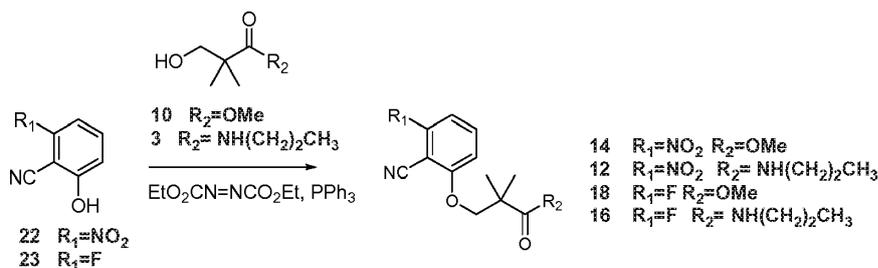
Otros enfoques implican la alquilación de los fenoles **22** o **23** comercialmente disponibles con derivados de bromo **24**, **25** o **26** para proporcionar productos intermedios **13**, **14**, **12**, **17**, **18** o **16** que pueden convertirse en **5** usando los procedimientos que se han descrito anteriormente. El derivado de bromo **24** está comercialmente disponible. Los compuestos **25** y **26** pueden prepararse usando métodos convencionales a partir de **10**, **24** o **3** como se muestra en el Esquema 10 a continuación. Los derivados de bromo **24**, **25** y **26** pueden sustituirse con cloro, yodo, mesilato, análogos de tosilato que se sintetizan usando métodos conocidos a partir de los alcoholes correspondientes.

Esquema 10



Como se muestra en el Esquema 11 a continuación, también puede usarse la reacción de Mitsunobu para introducir la cadena lateral haciendo reaccionar los fenoles **22** o **23** con los alcoholes **10** o **3** para producir los derivados **12**, **14**, **16** o **18** deseados.

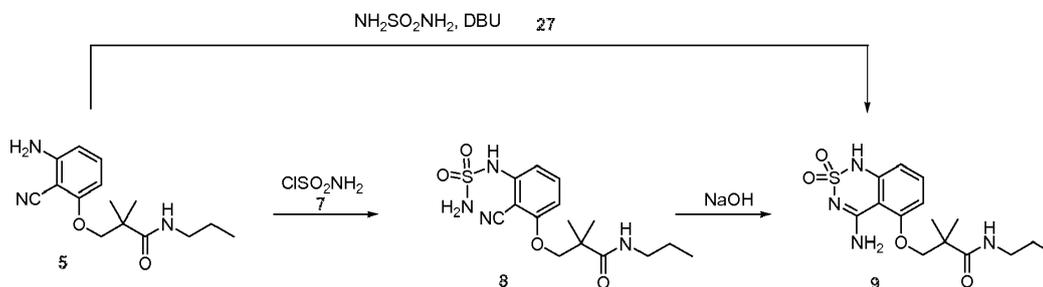
Esquema 11



Como se muestra en el Esquema 12 a continuación, puede convertirse 2-aminonitrilo **5** en una etapa en 3'-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida, es decir, el compuesto **9** mediante tratamiento con sulfonamida **27** en presencia de DBU a temperatura elevada o en un proceso de dos etapas mediante su reacción con cloruro de sulfamoilo **7** para proporcionar el producto intermedio **8** que se cicla

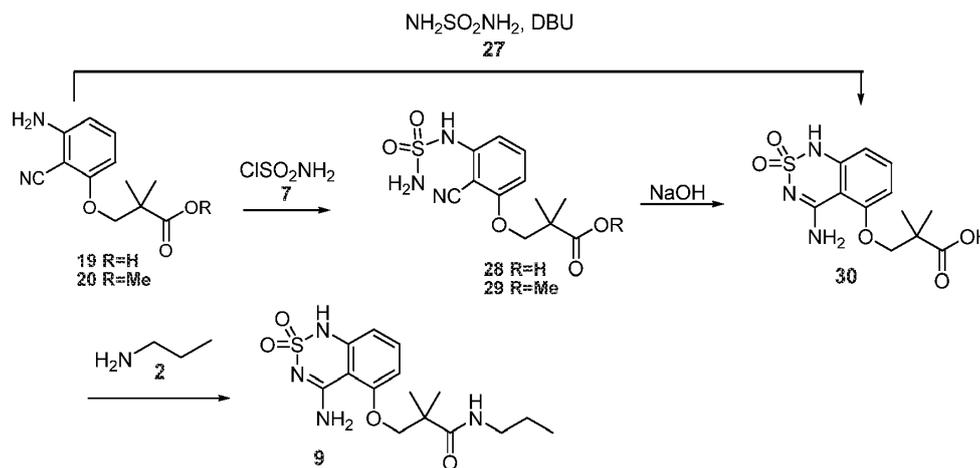
adicionalmente en **9** en presencia de NaOH (Marayanoff et al, J. Med. Chem. 2006, 49, 3496 y referencias citadas en su interior).

Esquema 12



- 5 Alternativamente (Esquema 13), pueden convertirse los 2-aminonitrilos **19** y **20** en una etapa mediante tratamiento con sulfonamida **27** en presencia de DBU a temperatura elevada para proporcionar el derivado de 1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi **30** que puede hacerse reaccionar adicionalmente con la amina **2** para proporcionar la amida **9**. También pueden convertirse los aminonitrilos **19** y **20** en el derivado ciclado **30** en dos etapas mediante las sulfonamidas **28** y **29**, respectivamente.

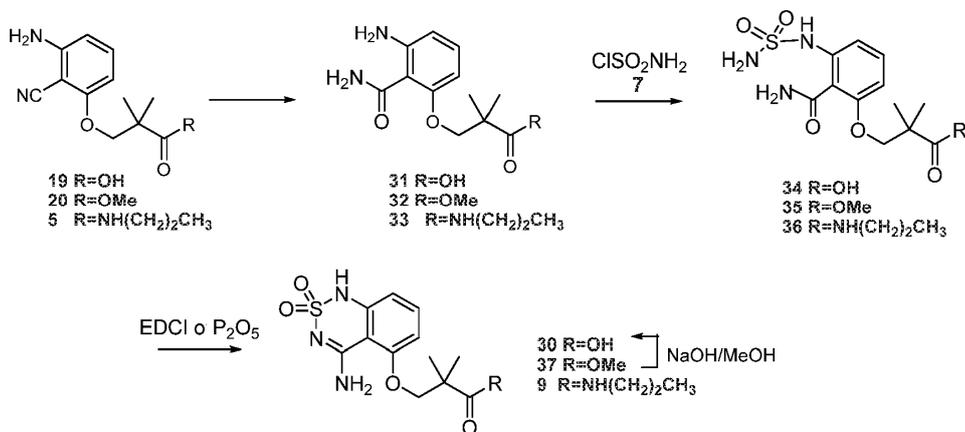
Esquema 13



- 10 Enfoques alternativos a la preparación de productos intermedios útiles en la síntesis del compuesto **9** se describen en el Esquema 14, 15 y 16.

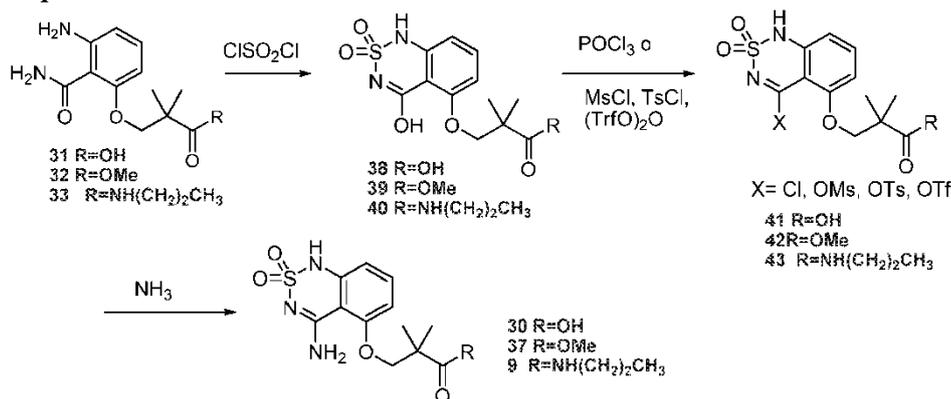
- 15 Como se muestra en el Esquema 14, pueden convertirse los aminonitrilos **19**, **20** y **5** en derivados de aminoamida correspondientes mediante hidrólisis del grupo nitrilo. Estos productos intermedios pueden hacerse reaccionar adicionalmente con cloruro de sulfamoilo para proporcionar las sulfamidas **34**, **35** o **36** que pueden ciclarse usando una variedad de reactivos tales como EDCI (Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 1422) o P₂O₅ para producir respectivamente **30**, **37** o **9**.

Esquema 14



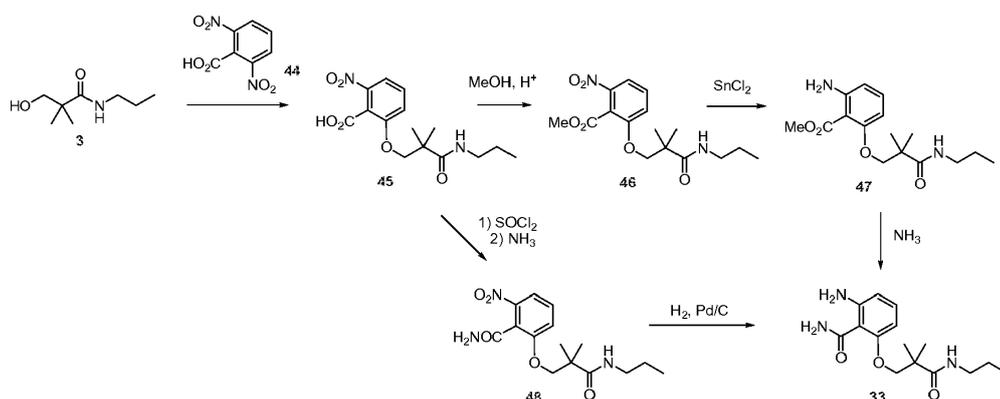
5 Como se muestra en el Esquema 15, pueden hacerse reaccionar las aminoamidas **31**, **32** y **33** con cloruro de sulfonilo para proporcionar los 1H-benzotriazin-4-oles **38**, **39** y **40** ciclados correspondientes. El hidroxilo puede convertirse en un grupo saliente X (X= Cl, OMs, OTs, OTf) usando métodos convencionales para proporcionar productos intermedios **41**, **42** o **43**, que pueden ser desplazados con amoníaco (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3853) para proporcionar las 1H-benzotriazin-4-aminas **30**, **37** o **9** correspondientes.

Esquema 15

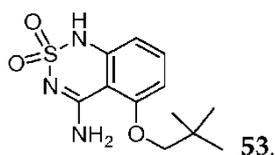


10 Otro enfoque se describe en el Esquema 16. Puede hacerse reaccionar ácido 2,6-dinitrobenzoico **44** comercialmente disponible con el alcohol **3** para proporcionar el ácido nitrobenzoico **45** que puede convertirse en el éster metílico correspondiente (u otro éster apropiado) para dar **46**. El grupo nitro puede reducirse al grupo amino usando un método convencional (por ejemplo, reducción en presencia de SnCl₂) y tratarse el éster **47** con amoníaco para proporcionar el producto intermedio **33** deseado. Alternativamente, el ácido carboxílico **45** puede hacerse reaccionar con cloruro de sulfonilo (para proporcionar el cloruro de acilo) y entonces con amoníaco para proporcionar **48** que se hidrogena adicionalmente dando el producto intermedio **33** deseado.

Esquema 16

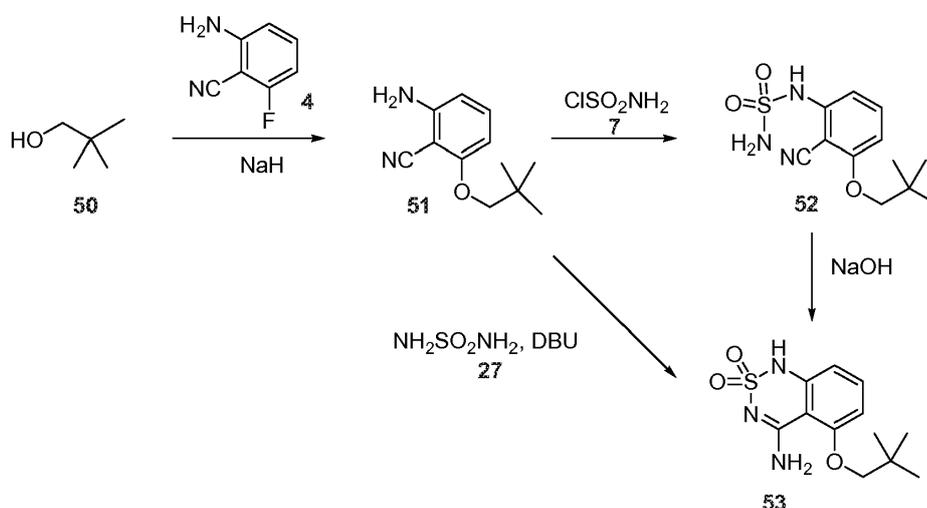


En una realización de la presente invención, el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) es el compuesto **53** a continuación:



- 5 Un enfoque para la síntesis del compuesto **53** (Esquema 17) requiere 3 etapas a partir de 2,2-dimetilpropan-1-ol **50** comercialmente disponible que se hace reaccionar primero con **4** para proporcionar el producto intermedio **51**. El tratamiento de **51** con cloruro de sulfamoilo **7** proporciona el derivado de sulfamoilamino **52** que se cicla adicionalmente en **53** en presencia de NaOH. La síntesis puede hacerse en un proceso de 2 etapas haciendo reaccionar el producto intermedio **51** con sulfamida **27** en presencia de DBU u otra base adecuada a temperatura elevada para proporcionar directamente el **53** ciclado.

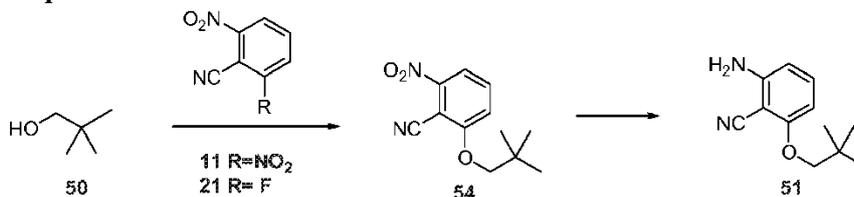
Esquema 17



10

Como se muestra en el Esquema 18, el alcohol **50** también puede hacerse reaccionar con 2,4-dinitrobenzonitrilo **11** comercialmente disponible (N. V. Harris, C. Smith, K. Bowden, J. Med. Chem. 1990, 33, 434) o 2-fluoro-6-nitrobenzonitrilo **21** para proporcionar el producto intermedio **54**, que se reduce adicionalmente a los productos intermedios **51** deseados mediante hidrogenación en presencia de Pd/C u otros agentes reductores.

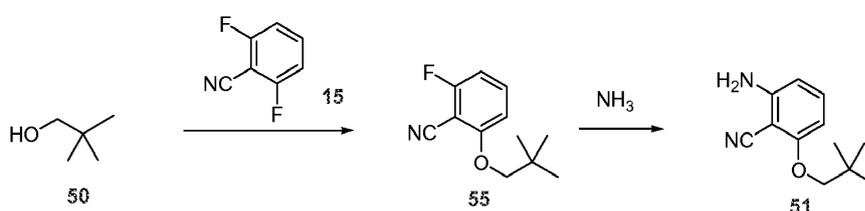
Esquema 18



15

Como se muestra en el Esquema 19, puede prepararse 3'-(3-amino-2-cianofenoxi)-2',2'-dimetil-propano **51** a partir de otra vía haciendo reaccionar el alcohol **50** con 2,6-difluorobenzonitrilo **15** (J. Thurmond et al, J. Med. Chem. 2008, 51, 449) para proporcionar el derivado de flúor **55** que puede hacerse reaccionar adicionalmente con amoníaco para proporcionar el producto intermedio deseado **51**.

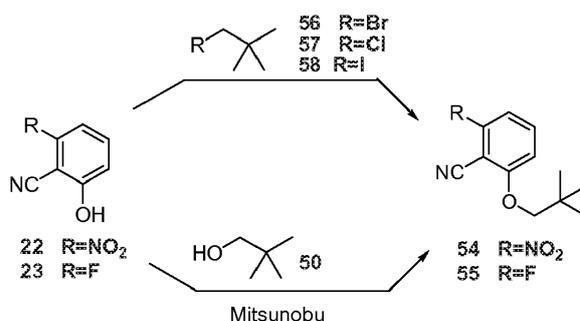
Esquema 19



20

Otro enfoque (como se muestra en el esquema 20) implica la alquilación de fenoles **22** o **23** comercialmente disponible con 1-bromo-2,2-dimetilpropano **56** comercialmente disponible, 1-cloro-2,2-dimetilpropano **57** o 1-yodo-2,2-dimetilpropano **58** para proporcionar productos intermedios **54** y **55** que pueden convertirse en **51** usando procedimientos como se ha descrito anteriormente. Puede sustituirse bromo **56**, cloro **57** y yodo **58** con análogos de mesilato o tosilato que se sintetizan usando métodos conocidos a partir de los alcoholes correspondientes. También puede usarse la reacción de Mitsunobu para introducir la cadena lateral haciendo reaccionar los fenoles **22** o **23** con el alcohol **50**.

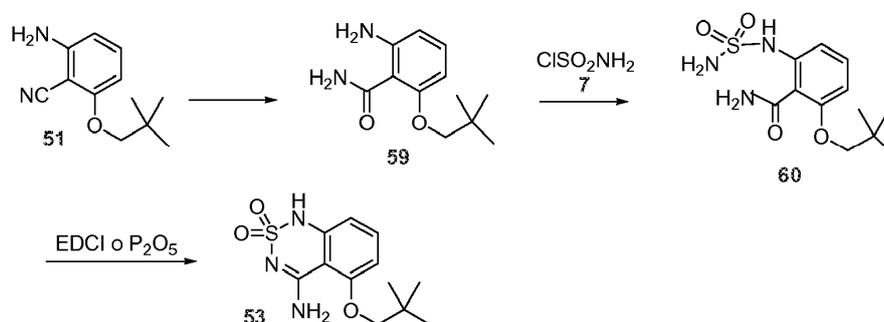
Esquema 20



Enfoques alternativos a la preparación de productos intermedios útiles en la síntesis del compuesto **53** se describen en los Esquemas 21, 22 y 23.

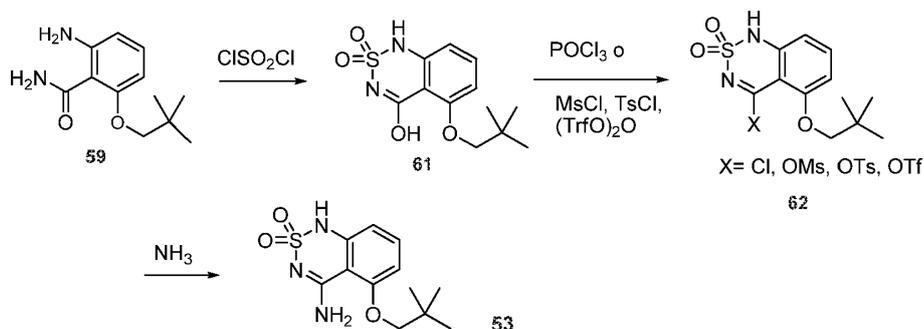
Como se muestra en el Esquema 21, el aminonitrilo **51** puede convertirse en su derivado de aminoamida **59** correspondiente mediante hidrólisis del grupo nitrilo. Este producto intermedio **59** puede hacer reaccionar adicionalmente con cloruro de sulfamoilo para proporcionar la sulfamida **60** que puede ciclarse usando una variedad de reactivos tales como EDCI o P₂O₅ para producir **53**.

Esquema 21



Alternativamente, como se muestra en el Esquema 22, puede hacerse reaccionar la aminoamida **59** con cloruro de sulfonilo para proporcionar el 1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-ol **61** ciclado correspondiente. El hidroxilo puede convertirse en un grupo saliente X (X= Cl, OMs, OTs, OTf) usando métodos convencionales para proporcionar el producto intermedio **62**. El grupo saliente puede ser desplazado con amoníaco para proporcionar el compuesto **53**.

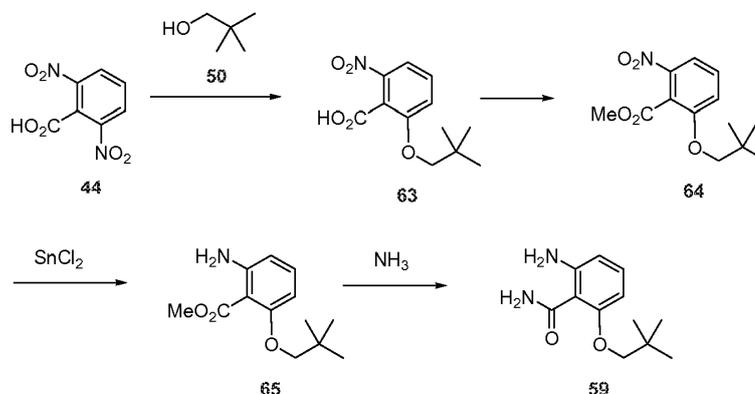
Esquema 22



Otro enfoque se describe en el Esquema 23. Puede hacerse reaccionar el ácido 2,6-dinitrobenzoico **44** comercialmente disponible con el alcohol **50** para proporcionar el ácido nitrobenzoico **63** que puede convertirse en el éster metílico correspondiente (u otro éster apropiado) para dar **64**. El grupo nitro puede reducirse al grupo amino

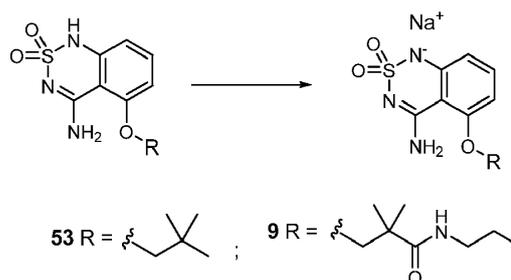
usando un método convencional (por ejemplo, reducción en presencia de SnCl₂) para proporcionar **65** que se hace reaccionar adicionalmente con amoníaco para dar el producto intermedio **59** deseado.

Esquema 23



5 En una realización de la presente invención, puede prepararse la sal de sodio de los compuestos **9** o **53** haciendo reaccionar **9** o **53** con NaOH, NaHCO₃ o Na₂CO₃ (Esquema 24). También pueden prepararse otras sales adecuadas usando procedimientos apropiados, tales como sales de potasio, calcio y magnesio. La forma de sal de los compuestos tiene mejor solubilidad en disolución acuosa, además de en poliglicol y otros disolventes, que se usan para preparar disoluciones madre para aplicaciones para alimentos.

Esquema 24



10 Ejemplos

Condiciones de CG

Agilent GC con una columna Agilent HP-5, 30 m (L) × 0,32 mm (DI) × 0,25 μm (df)

Entrada	Fraccionamiento; razón de fraccionamiento 100:1
Temperatura de entrada	300 °C
Presión de entrada	10,0 psi (presión constante)
Programa térmico	Inicial 50 °C (mantenimiento durante 0,70 min) Rampa hasta 300 °C (mantenimiento 5 min) a 30 °C/min
Detección	Ionización de llama
Temperatura del detector	320 °C
Gas portador	Helio
Gas auxiliar	Helio, 35 ml/min
Flujo de aire	350 ml/min
Flujo de hidrógeno	40 ml/min
Volumen de inyección	1 μl

ES 2 647 947 T3

Tiempo de ejecución	14,03 min
Diluyente	Compuesto 1 y Compuesto 2 (metanol) Compuesto 3 (acetonitrilo)
	Tiempo de retención aproximado, min
Compuesto 1	3,690
Compuesto 2	6,062
2-Amino-6-fluorobenzonitrilo	6,099
Compuesto 3	10,874

Condiciones de HPLC

Agilent HPLC con una columna Waters J'sphere ODS-H80 C18, tamaño de partícula de 4 µm, 4,6 mm × 150 mm

Caudal	1,0 ml/min
Detección	UV a 230 nm
Temperatura de la columna	25 °C
Volumen de inyección	1 µl
Tiempo de ejecución	30 min
Fase móvil A	0,1 % de ácido fórmico en agua DI
Fase móvil B	0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo
Diluyente	1:0,5:0,5 de ácido fórmico:acetonitrilo:agua DI

Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0,0	95,0	5,0
20,0	5,0	95,0
25,0	5,0	95,0
27,0	95,0	5,0
30,0	95,0	5,0

5	Tiempo de retención aproximado, min
	Compuesto 3 11,7
	Compuesto 3a 10,0
	Compuesto 4 9,4

Ejemplo 1. Síntesis del compuesto 3

A un reactor a presión de 5 galones (18,9 l) se cargó 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo **10** (4,5 kg, 34,05 moles, 1 equiv.) y n-propilamina **2** (3,02 kg, 4,2 l, 51,07 moles, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó y se calentó a 120 °C. La presión del reactor ascendió a 54 psig (0,372 MPa) y la temperatura del reactor se mantuvo usando una camisa calefactora y bobinas de refrigeración internas que contenían glicol. Esta configuración hizo que la presión interna fluctuara a lo largo de un intervalo de 30 psig (0,207 MPa) a 54 psig (0,372 MPa) debido al enfriamiento y calentamiento de la fase vapor del reactor. La reacción se monitorizó por CG y después de 93 h el 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo **1** residual fue del 1,95 % (ABC) por CG con respecto al compuesto **3**. El contenido del reactor se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente y el lote se transfirió a un recipiente adecuado y se concentró en un evaporador rotatorio de 20 l usando tolueno para eliminar azeotrópicamente el metanol residual junto con la n-propilamina de baja ebullición. Esto dio el compuesto **3** (5,65 kg, 86 % (ABC) por CG) como un

concentrado que tuvo un alto nivel de n-propilamina residual (~3,44 %) y se almacenó para la combinación con un 2º lote y se observó que solidificaba dejándolo estar.

5 Se procesó un 2º lote de una manera similar a la misma escala para dar el compuesto **3** (5,267 kg, 86 % (ABC) por CG) como un concentrado que contenía ~4 % de n-propilamina. Se realizó una prueba de uso del compuesto **3** que contenía ~4,3 % de n-propilamina mediante el compuesto **5** y confirmó que este alto nivel de n-propilamina residual no afectó la calidad del material producido.

Ambos de estos lotes se disolvieron en THF anhidro para uso posterior en la siguiente etapa.

Ejemplo 2. Síntesis del compuesto 5

10 A un reactor de 750 l secado purgado con nitrógeno se cargó NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,6 kg, 90,0 moles, 1,7 equiv.) y THF con bajo contenido de agua (160 l) y la suspensión resultante se enfrió a 0-10 °C. El compuesto **3** (9,07 kg (teóricos basado en el % en peso de cálculo de disoluciones), 57 moles, 1,08 equiv. en THF anhidro) se diluyó entonces adicionalmente con THF con bajo contenido de agua (71 l) y se cargó en porciones a la suspensión de NaH/THF manteniendo la temperatura de reacción a 0-10 °C. Una vez se completó la adición, el reactor se calentó hasta 20-25 °C y se mantuvo a esa temperatura durante al menos 30 min. A éste se cargó
15 lentamente una disolución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (7,2 kg, 52,9 moles, 1 equiv.) **4** en THF con bajo contenido de agua (35,5 l) durante un periodo de al menos 30 min, manteniéndose la temperatura de reacción a 20-30 °C. Una vez se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y después de 10 h el 2-amino-6-fluorobenzonitrilo residual fue el 1,7 % (ABC) por CG con respecto al compuesto **5**. El lote se concentró a ~1/3 de volumen (a ~90 l) bajo destilación a vacío parcial y se diluyó con MTBE (190 l) y se lavó con agua (2 x 143 l). Se tomo una muestra de la fase orgánica y se probó para fluoruro residual y se encontró que estaba a una
20 concentración de 11,6 ppm. Como el número de fluoruros era superior a una concentración de 5 ppm, un nivel al que se había considerado seguro operar, se realizó un lavado con agua adicional (143 l) con una filtración a través de un filtro de 25 micrómetros para eliminar partículas negras que se observaron en el lote. Entonces se repitió la medición del fluoruro residual y se determinó que estaba a una concentración de 2,8 ppm y la fase orgánica se concentró a ~1/3 de volumen (a ~90 l) a vacío. El lote se diluyó con EtOAc (190 l) y el proceso se repitió, concentrando a ~1/3 de volumen (a ~90 l). La dilución de EtOAc (190 l) y concentración se repitió a ~90 l y el lote se enfrió a 20-25 °C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura hasta que se observó la cristalización en el momento en el que se añadió el hexano (285 l). El lote se enfrió adicionalmente a 15-25 °C y se agitó a esta temperatura durante al menos
25 2 h antes de filtrar y lavar con hexano (2 x 35,5 l). El producto se secó a vacío a 50 °C durante 45,75 h dando el compuesto **5** como un sólido de blanco a blanquecino (10,15 kg, 70 % de rendimiento) con una pureza del 97 % (ABC) por CG.

Ejemplo 3. Conversión del compuesto 5 en el compuesto 9

35 A un reactor de 750 l seco purgado con nitrógeno se cargó CH₂Cl₂ (95 l), isocianato de clorosulfonilo **6** (9,0 kg, 63,6 moles, 2,19 equiv.) y trietilamina (161 g, 1,59 moles, 2,5 % en moles) y la mezcla se calentó a 36-42 °C. En un recipiente se mezcló 99 % de ácido fórmico (3,0 kg, 65,17 moles, 1,02 equiv), CH₂Cl₂ (4,75 l) y trietilamina (161 g, 1,59 moles, 2,5 % en moles). Con un barrido de nitrógeno del espacio de cabeza que se empleó, se añadieron alícuotas de ~10 % de la disolución de ácido fórmico/trietilamina a la mezcla de isocianato de clorosulfonilo (CSI). Se tomaron periódicamente muestras del gas después de la adición de la 1ª alícuota para confirmar la formación y el cese de gas CO₂ y una vez había disminuido el desprendimiento de gas CO₂ se añadió la siguiente alícuota. La
40 posterior monitorización de la reacción de cada alícuota podría ahora ser fácilmente monitorizada visualmente por tanto espumación en el reactor como una disminución perceptible en la temperatura de reacción (~3-4 °C por 10 % de alícuota). Una vez había cesado la espumación y el lote había vuelto a su temperatura original, la siguiente alícuota podría ser añadida con seguridad. Tras la adición de la alícuota final y el cese observado de la espumación y formación de endotermias de la reacción, se tomaron muestras de gas adicionales para confirmar que la generación de CO₂ había cesado durante el periodo de mantenimiento de 60-90 minutos. Aunque el CO₂ era todavía detectado a bajos niveles, dos lecturas consecutivas dieron resultados similares y se creyó que esto era debido al barrido de nitrógeno a través del espacio de cabeza del reactor que no estaba desplazando eficientemente todo el CO₂ presente en el reactor. Este proceso transformó el compuesto **6** en el compuesto **7**.

50 La mezcla que contiene el compuesto **7** se enfrió entonces a 0-10 °C y se diluyó con MeCN (40 l) y se agitó a esta temperatura durante 30-45 min. Al reactor de 750 l secundario se cargó el compuesto **5** (8,0 kg, 29,05 moles, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (90 l) y dimetilacetamida (4 l) y se agitó hasta que se formó una disolución antes de enfriar a 0-10 °C. A ésta se añadió entonces la disolución de cloruro de sulfamoilo **7** en el reactor primario durante un periodo de 1-3 h manteniendo la temperatura del reactor a 0-10 °C. Después de completarse la adición, el lote se dejó calentar a 20-25 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. La reacción se monitorizó por HPLC y después de 10,33 h la
55 reacción se consideró completa quedando 10 % (ABC) del compuesto **5** por HPLC con respecto al compuesto **8**. La mezcla se extinguió lentamente sobre una disolución de NaHCO₃ (10,8 kg, 128,6 moles) en agua (110 l) durante al menos 1 h manteniendo la temperatura de reacción a 10-30 °C. Se dejó que las capas se separaran y la fase acuosa se retro-extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 40 l). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron entonces con una disolución de 50 % de NaOH (11,6 kg, 145 moles, 5 equiv.) en agua (137,6 kg), seguido de 50 % de NaOH (1,55 kg, 19,38 moles, 0,67 equiv.) en agua (18,35 kg). Los extractos acuosos combinados se calentaron a 40-50 °C durante
60

~10 h, seguido de calentamiento a 60-70 °C y mantenimiento a esta temperatura durante ~4 h hasta que se observó la completitud de la reacción (<1 % (ABC) de compuesto **8** frente al compuesto **9** por HPLC).

5 La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se lavó con MTBE (2 × 60 l) antes de filtrar a través de un filtro de 0,45 micrómetros para eliminar cualquier partícula residual. A la disolución acuosa se cargó entonces EtOH (190 grados Proof, 96 l) y el lote se enfrió a 0-10 °C. A esta disolución se transfirió lentamente una disolución al 37 % de HCl (17,86 kg) en agua (30 l) durante un periodo de al menos 30 min hasta que el pH de la mezcla de reacción fue ~4,5. En este momento, el lote había precipitado y se mantuvo a 0-10 °C durante un mínimo de 1 h antes del filtrado y lavado con agua DI (2 × 25 l), seguido de una mezcla 2:1 de agua DI/EtOH (25 l). El lote se secó a vacío a 40-50 °C durante 40 h dando el compuesto en bruto **4** como un sólido amarillo pálido (6,8 kg, rendimiento del 66 % del compuesto **5**) con una pureza de 93,2 % (ABC) por HPLC.

Ejemplo 4. Purificación del compuesto **9**

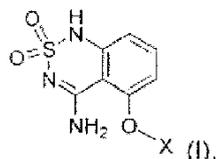
15 Al reactor de 750 l se cargó el compuesto en bruto **9** (6,8 kg), EtOH (190 grados Proof, 68 l) y agua DI (68 l). La suspensión resultante se calentó a 75-85 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h antes de enfriar a 15-25 °C durante la noche (~16 h). La suspensión se filtró y se lavó con una mezcla 2:1 de agua DI/EtOH (28,4 l). El lote se secó a vacío a 40-50 °C durante ~15 h, dando el compuesto **9** como un sólido blanquecino (6,4 kg, recuperación del 94 %) que contuvo ~0,3 % (ABC) del compuesto **5** por HPLC.

El lote se reelaboró de una manera idéntica permaneciendo invariables las cantidades de disolvente y volúmenes de lavado. Esto dio el compuesto **9** como un sólido blanco (5,83 kg, rendimiento del 57 % del compuesto **5**) con una pureza del 99,9 % (ABC) y 0,03 % (ABC) de compuesto **5** por HPLC.

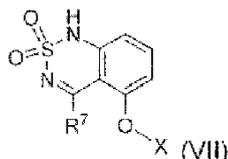
20 Aunque la presente invención ha sido particularmente mostrada y descrita con respecto a realizaciones preferidas de la misma, se entenderá por aquellos expertos en la materia que pueden hacerse los cambios anteriores y otros cambios en formas y detalles. Se prevé, por tanto, que la presente invención no se limite a las formas exactas y detalles descritos e ilustrados, sino que entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):



que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII)



5

con NH₃ o NH₃·H₂O,

en la que

X es alquilo C1-C12, -Y-C(O)OR² o -Y-C(O)-NH-R²;

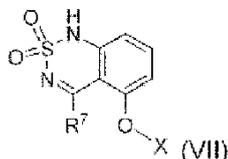
Y es alquileno C1-C12 o alquenileno C1-C12;

10

R² es hidrógeno o alquilo C1-C12; y

R⁷ es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OMs, -OTs y -OTf.

2. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (VII)



en la que

15

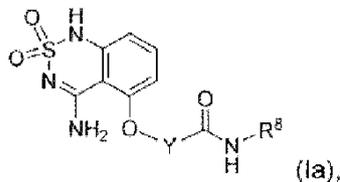
X es alquilo C1-C12, -Y-C(O)OR² o -Y-C(O)-NH-R²;

Y es alquileno C1-C12 o alquenileno C1-C12;

R² es hidrógeno o alquilo C1-C12; y

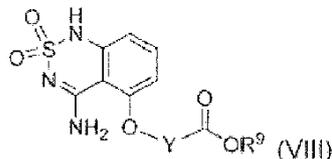
R⁷ es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OMs, -OTs y -OTf.

3. Un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ia):



20

que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (VIII)



con R⁸-NH₂, en presencia de un reactivo de activación;

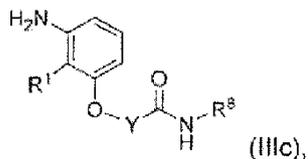
en las que

Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y

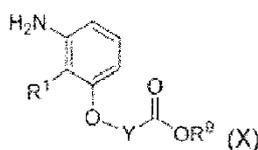
R⁸ es alquilo C1-C12; y

R⁹ es hidrógeno o alquilo C1-C12.

- 5 4. Un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIc):



que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (X)



con R⁸-NH₂, en presencia de un reactivo de activación;

- 10 en las que

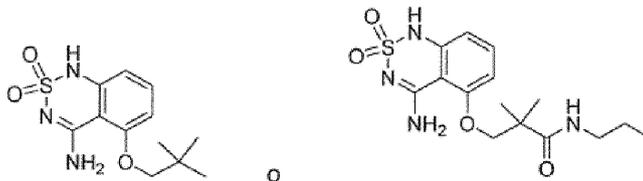
R¹ es -CN o -C(O)NH₂;

Y es alquileo C1-C12 o alquenileno C1-C12; y

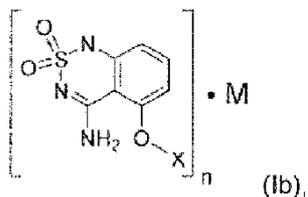
R⁸ es alquilo C1-C12; y

R⁹ es hidrógeno o alquilo C1-C12.

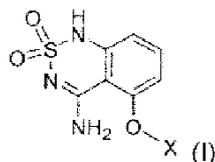
- 15 5. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto que tiene la fórmula estructural (I) es



6. Un proceso de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ib):



que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (I)



- 20

con un base inorgánica basada en metal alcalino,

en la que

M es un catión de sodio;

X es alquilo C1-C12, -Y-C(O)OR² o -Y-C(O)-NH-R²;

n es 1;

Y es alquileno C1-C12 o alquenileno C1-C12; y

5 R² es hidrógeno o alquilo C1-C12.

7. El proceso de la reivindicación 6, en el que el compuesto que tiene la fórmula estructural (Ib) es

