

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 798**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2008 PCT/US2008/073950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2009 WO09029499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2008 E 08828111 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2187887**

54 Título: **Métodos de preparación de compuestos a base de 4-fenil-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)pirimidina**

30 Prioridad:

24.08.2007 US 957744 P

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

28.02.2018

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 TECHNOLOGY FOREST PLACE
THE WOODLANDS, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**BEDNARZ, MARK, S.;
BURGOON, HUGH, ALFRED, JR.;
IIMURA, SHINYA;
KANAMARLAPUDI, RAMANAIAH, C.;
SONG, QIULING;
WU, WENXUE;
YAN, JIE y
ZHANG, HAIMING**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 656 798 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

Métodos de preparación de compuestos a base de 4-fenil-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)pirimidina

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de los EE.UU. n.º 60/957.744, presentada el 24 de agosto de 2007.

1. Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a métodos de fabricación de compuestos a base de 4-fenil-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniloetoksi)pirimidina.

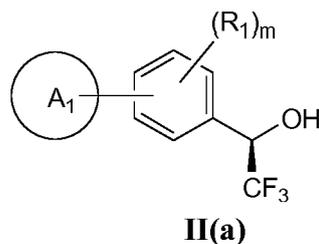
2. Antecedentes

- 15 Ciertos compuestos a base de 4-fenil-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniloetoksi)pirimidina son inhibidores de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH), que cataliza la etapa limitante de la velocidad de la biosíntesis de serotonina. Véase, el documento WO 2008/073933. Se cree que estos compuestos pueden usarse para tratar una amplia gama de enfermedades y trastornos asociados al sistema serotoninérgico. Ídem. En consecuencia, se desean métodos eficientes para su fabricación. Kukori et al., *Org. Lett.*, Vol. 3, 2001, 457-459 describe la hidrogenación enantioselectiva catalizada por rodio(I) de trifluorometil cetonas.
- 20

3. Sumario de la invención

La presente invención abarca métodos de preparación de compuestos de fórmula **II(a)**:

25



cuyos diversos sustituyentes se definen en el presente documento.

- 30 La presente invención también abarca intermedios que son útiles en la síntesis de compuestos de fórmula **II(a)**

4. Breve descripción de las figuras

- 35 La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol. El patrón se obtuvo usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu (1,54060 Å)).

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de 1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol. El patrón se obtuvo usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu (1,54060 Å)).

- 40 La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de 1-(2-bromo-5-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol. El patrón se obtuvo usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu (1,54060 Å)).

5. Descripción detallada

- 45 La presente invención se basa en el descubrimiento de métodos novedosos de preparación de compuestos de fórmula **II(a)** e intermedios útiles en los mismos.

5.1. Definiciones

- 50 A menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico que tiene de 2 a 20 (por ejemplo, de 2 a 10 o de 2 a 6) átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los restos alqueno representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutileno, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.
- 55

A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, -O(ciclopentilo) y -O(CH₂)₅CH₃. La expresión

"alcoxi inferior" se refiere a -O-(alquilo inferior).

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico ("cicloalquilo") que tiene de 1 a 20 (por ejemplo, de 1 a 10 o de 1 a 4) átomos de carbono. Los restos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos se denominan "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los restos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Ejemplos adicionales de restos alquilo tienen porciones lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo, 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados, así como restos alqueno y alquino.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" significa un resto alquilo unido a un resto arilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilheteroarilo" o "alquil-heteroarilo" significa un resto alquilo unido a un resto heteroarilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilheterociclo" o "alquil-heterociclo" significa un resto alquilo unido a un resto heterociclo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquino" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 20 (por ejemplo, de 2 a 20 o de 2 a 6) átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los restos alquino representativos incluyen acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-metil-1-butino, 4-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 5-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 6-heptino, 1-octino, 2-octino, 7-octino, 1-nonino, 2-nonino, 8-nonino, 1-decino, 2-decino y 9-decino.

A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno. Un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados juntos. Los ejemplos de restos arilo incluyen antraceno, azuleno, bifenilo, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenantreno, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y toliolo.

A menos que se indique lo contrario, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" significa un resto arilo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que ya sea: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiacilo, ésteres de alquil acilamino alquilo y ésteres de colina. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácidos, amidas de alcoxiacilo y amidas de alquilaminoalquil-carbonilo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas de poliéter.

A menos que se indique lo contrario, los términos "halógeno" y "halo" abarcan flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a un resto alquilo (por ejemplo, lineal, ramificado o cíclico) en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S).

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Los ejemplos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilalquilo" o "heteroaril-alquilo" significa un resto heteroarilo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático, parcialmente aromático o no aromático, monocíclico o policíclico, compuesto por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples (es decir, dos o más) anillos condensados o unidos entre sí. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Son heterociclos particulares heterociclos de 5 a 13 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Otros son

heterociclos de 5 a 10 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heterociclos incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo y valerolactamilo.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclalquilo" o "heterociclo-alquilo" se refiere a un resto heterociclo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático.

10 A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquil-alquilo" se refiere a un resto heterocicloalquilo unido a un resto alquilo.

15 A menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" abarca ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, N-bases de Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato farmacéuticamente aceptables de compuestos desvelados en el presente documento. Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden un resto biohidrolizable (por ejemplo, un análogo de amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, carbonato biohidrolizable, éster biohidrolizable, fosfato biohidrolizable o ureido biohidrolizable). Se prevén y se preparan fácilmente profármacos de los compuestos por los expertos habituales en la materia. Véase, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed, Elsevier., 1985; Bundgaard H., *Design and Application of Prodrugs*, *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5 p. 113-191; y Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38.

25 A menos que se indique lo contrario, la expresión "grupo protector" o "grupo de protección", cuando se usa para referirse a parte de una molécula sometida a una reacción química, significa un resto químico que no es reactivo en las condiciones de esa reacción química y que puede retirarse para proporcionar un resto que es reactivo en esas condiciones. Los grupos protectores son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (3ª ed, John Wiley & Sons: 1999); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations* (2ª ed., John Wiley & Sons: 1999). Algunos ejemplos incluyen bencilo, difenilometilo, tritilo, Cbz, Boc, Fmoc, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y ftalimido.

30 A menos que se indique lo contrario, el término "pseudohalógeno" se refiere a un anión poliatómico que se asemeja a un ion haluro en su química ácido-base, de sustitución y redox, generalmente tiene una baja basicidad y forma un radical libre en condiciones de polimerización radicalaria por transferencia de átomos. Los ejemplos de pseudohalógenos incluyen iones azida, cianuro, cianato, tiocianato, tiosulfato, sulfonatos y haluros de sulfonilo.

35 A menos que se indique lo contrario, la expresión "composición estereoméricamente enriquecida de" un compuesto se refiere a una mezcla del compuesto nombrado y su estereoisómero o estereoisómeros que contiene más del compuesto nombrado que su estereoisómero o estereoisómeros. Por ejemplo, una composición estereoméricamente enriquecida de (S)-butan-2-ol abarca mezclas de (S)-butan-2-ol y (R)-butan-2-ol en proporciones de, por ejemplo, aproximadamente 60/40, 70/30, 80/20, 90/10, 95/5 y 98/2.

45 A menos que se indique lo contrario, la expresión "mezcla estereoisomérica" comprende mezclas racémicas, así como mezclas enriquecidas estereoméricamente (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

50 A menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un estereocentro estará sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos estereocentros estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene varios estereocentros, pero que se dibuja o se nombra de manera que se definen las estereoquímicas de menos de la totalidad de sus estereocentros, está sustancialmente libre de los isómeros del compuesto que tienen diferentes estereoquímicas en los estereocentros para los que se define la estereoquímica. Por ejemplo, "((1R)-1,2-dicloropropil)benceno estereoméricamente puro" se refiere a ((1R)-1,2-dicloropropil)benceno que está sustancialmente libre de ((1S)-1,2-dicloropropil)benceno.

60 Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto o más de aproximadamente el 99 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1 % en

peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido", cuando se usa para describir una estructura química o resto químico, se refiere a un derivado de esa estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno está sustituido con un átomo, resto químico o grupo funcional tal como alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxycarbonilo, alqueno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquino, alquilcarboniloxi (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo- o -alquilNHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquil- o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria, tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquilo- o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo, CONH₂, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo, metoxi, etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, para proporcionar un grupo oxo), fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo, SO₂NH₂), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo, sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo-).

20 A menos que se indique lo contrario, la frase "más de X", donde X es un número, tiene el mismo significado que "X o más de X". De forma similar, la frase "más de aproximadamente X", donde X es un número, tiene el mismo significado que "aproximadamente X o más de aproximadamente X".

A menos que se indique lo contrario, la frase "menos de X", donde X es un número, tiene el mismo significado que "X o menos de X". De forma similar, la frase "menos de aproximadamente X", donde X es un número, tiene el mismo significado que "aproximadamente X o menos de aproximadamente X".

25 A menos que se indique lo contrario, la frase "entre X e Y" abarca valores entre X e Y, así como los propios X e Y. De forma similar, las frases "entre aproximadamente X y aproximadamente Y" y "entre aproximadamente X e Y" se refieren las dos a valores entre aproximadamente X y aproximadamente Y, incluyendo aproximadamente X y aproximadamente Y.

30 A menos que se indique lo contrario, el término "incluyen" tiene el mismo significado que "incluyen" y el término "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero se limita a". De forma similar, la expresión "tal como" tiene el mismo significado que la expresión "tal como, pero no limitado a".

35 A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente anteriores a una serie de sustantivos ha de interpretarse como que se aplica a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos" tiene el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

40 A menos que se indique lo contrario, una estructura o nombre de un compuesto o género de compuestos abarca todas las formas de ese compuesto o género de compuestos y todas las composiciones que comprenden ese compuesto o género de compuestos.

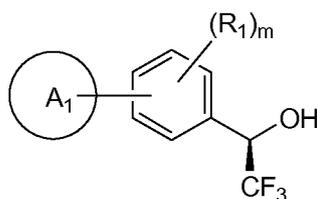
45 Se debe señalar que un resto químico que forma parte de un compuesto más grande puede describirse en el presente documento usando un nombre otorgado habitualmente cuando existe como una sola molécula o un nombre otorgado habitualmente a su radical. Por ejemplo, a los términos "piridina" y "piridilo" se les otorga el mismo significado cuando se usan para describir un resto unido a otros restos químicos. Por tanto, a las dos frases "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" se les otorga el mismo significado y abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

50 También se debe señalar que, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, ha de interpretarse que la estructura o la porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma. De forma similar, los nombres de compuestos que tienen uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de esos centros abarcan estereoisómeros puros y mezclas de los mismos. Además, se presume que cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas está unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos representados con una línea paralela sólida a una línea discontinua abarcan enlaces tanto simples como dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias lo permiten.

5.2. Métodos de síntesis

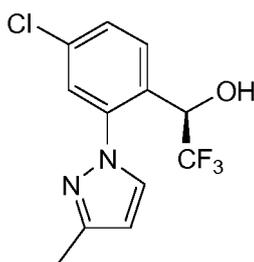
60

La presente invención abarca métodos de preparación de compuestos de fórmula **II(a)**:

**II(a)**

En algunos de dichos compuestos, R₁ es cloro y m es 1. Un compuesto particular es (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol:

5

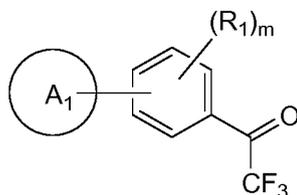


Una forma cristalina particular de este compuesto tiene un punto de fusión de aproximadamente 120 °C medido por calorimetría diferencial de barrido (CDB) (temperatura de inicio). En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 5,0$ °C. La forma proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo (PDRX) con picos a uno o más de aproximadamente 9,9, 11,0, 19,2, 19,9, 24,4, 30,0, 31,0 y/o 40,4 grados 2θ . En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 0,3$ grados. Como bien saben los expertos en la materia, las intensidades relativas de los picos en un patrón de difracción de rayos X de una forma cristalina pueden variar dependiendo de cómo se prepara la muestra y de cómo se recogen los datos. Con esto en mente, se proporciona un ejemplo de un patrón de PDRX de esta forma cristalina en la Figura 1.

10

15

Pueden prepararse compuestos de fórmula **II(a)** poniendo en contacto compuestos de fórmula **IV**:

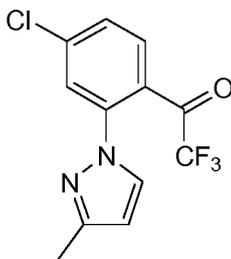
**IV**

20

con un catalizador de metal del grupo del platino (por ejemplo, iridio, rutenio, rodio) con un ligando quiral, tal como (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-(4-toluenosulfonil)-1,2-difeniletildiamina, en el que el ligando quiral es un ligando de tipo Noyori.

Un compuesto particular de fórmula **IV** es 1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil) 2,2,2-trifluoroetanaona:

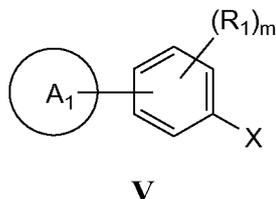
25



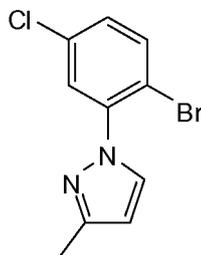
Una forma cristalina particular de este compuesto tiene un punto de fusión de aproximadamente 83 °C como se mide por CDB (temperatura de inicio). En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 5,0$ °C. La forma proporciona un patrón de PDRX con picos en uno o más de aproximadamente 11,3, 16,3, 22,7 y/o 27,3 grados 2θ . En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 0,3$ grados. Un ejemplo de un patrón de PDRX de esta forma cristalina se proporciona en la Figura 2.

30

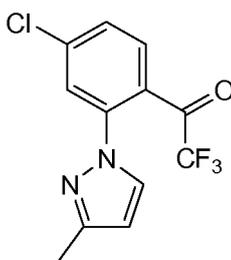
Pueden prepararse compuestos de fórmula **IV** a partir de compuestos de fórmula **V**:



- 5 en la que X es bromo o yodo. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **V** puede hacerse reaccionar con un reactivo de alquil-litio o alquilmagnesio para formar el compuesto de litio o magnesio correspondiente, que después puede hacerse reaccionar con 2,2,2 trifluoroacetato de etilo. Los reactivos de alquil-litio particulares incluyen n-butil-litio, sec-butil-litio y t-butil-litio. Los reactivos de magnesio particulares incluyen cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de tributilmagnesio. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen temperaturas de aproximadamente -80 a
- 10 aproximadamente 40 °C, tiempos de reacción de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas y disolventes apróticos. De este modo, el compuesto 1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanolona puede prepararse a partir de 1-(2-bromo-5-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol:

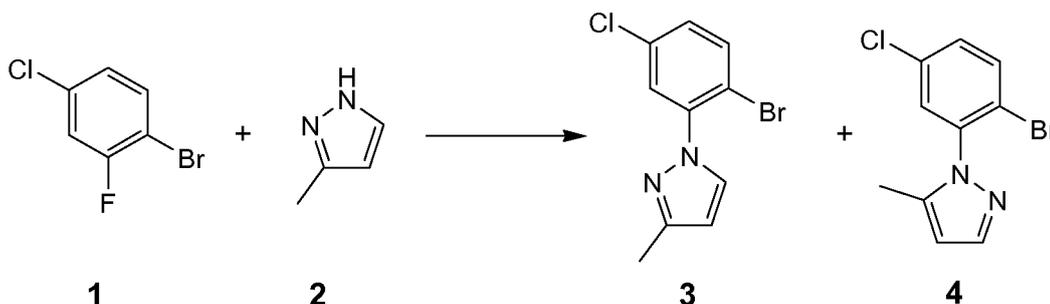


- 15 Una forma cristalina particular de este compuesto tiene un punto de fusión de aproximadamente 76 °C como se mide por CDB (temperatura de inicio). En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 5,0$ °C. La forma proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo (PDRX) con picos a aproximadamente 8,2, 16,4, 17,3, 19,0, 22,7, 25,8, 28,4, 31,0 y/o 33,6 grados 2θ . En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 0,3$ grados. Un
- 20 ejemplo de un patrón de PDRX de esta forma cristalina se proporciona en la Figura 3. La invención también proporciona un compuesto de fórmula:



25 6. Ejemplos

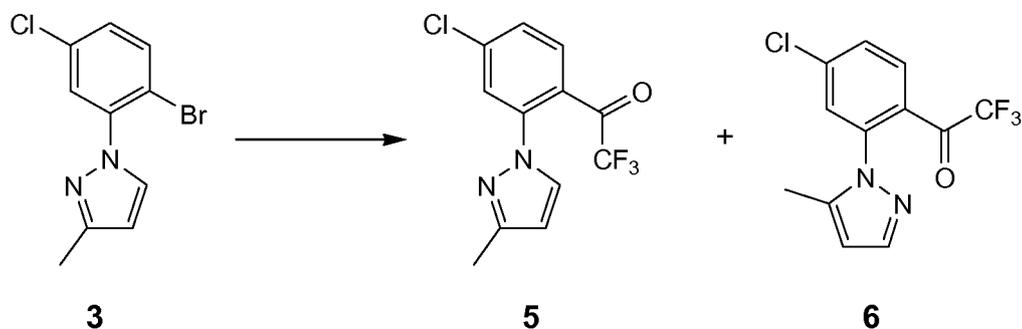
6.1. Preparación de 1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanolona



- 30 Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 3 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y una entrada de nitrógeno se cargó con terc-butóxido de potasio (Aldrich al 95 %, 84,6 g, 0,716 mol) y DMSO (400 ml, 4X) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se añadió a esta solución se le añadió pirazol **2**

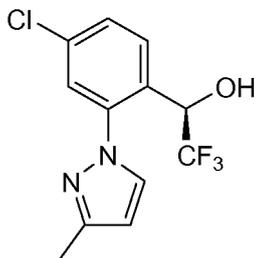
(59 g, 0,719 mol) seguido de un aclarado con DMSO (50 ml, 0,5X). La solución turbia de color naranja resultante se agitó durante 15 minutos y se le añadió fluoruro **1** (100 g, 0,477 mol) seguido de un aclarado con DMSO (50 ml, 0,5X). Después, esta mezcla se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 5 horas a esta temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (750 ml) y se añadió agua (500 ml) para proporcionar una mezcla turbia de color marrón. Después de 15 minutos de agitación, la capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con HCl 1 N (250 ml), salmuera (250 ml) y agua (250 ml). Se realizó un ensayo en solución de la capa orgánica usando CG (conversión > 99 %, los rendimientos en solución de **3** y su regioisómero **4** fueron del 83 % y 17 %, respectivamente). Después, la solución de MTBE se concentró al vacío hasta un volumen total de aproximadamente 200 ml (KF mostró un 0,737 % de agua). Se añadió THF (500 ml) y se concentró a una solución 2X (KF = 0,158 %). La secuencia de adición de THF-concentración se repitió para proporcionar una solución 2X (KF = 0,023 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Las muestras analíticas de los compuestos **3** y **4** se purificaron mediante cromatografía en columna y se caracterizaron: Compuesto **3**: cristales de color blanco; Pf: 76 °C (temperatura de inicio de CDB). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,22 (1H, dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz), 6,27 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 2,38 (3H, s); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150,8, 140,6, 134,6, 134,1, 132,0, 129,0, 128,2, 115,4, 107,0, 13,6. Compuesto **4**: cristales de color blanco; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,43 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz), 6,21 (1H, s), 2,19 (3H, s); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140,6, 140,2, 140,0, 134,1, 133,9, 130,8, 130,2, 120,7, 105,9, 11,4.

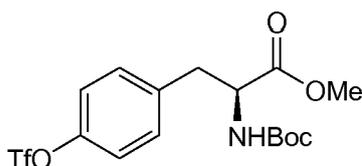


La solución de THF anterior se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l con camisa equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y una entrada de nitrógeno. Después de diluir con THF (800 ml), el contenido de agua en la solución se comprobó mediante KF (0,053 %). A la solución anterior se le añadió una solución de *i*-PrMgCl en THF (Aldrich 2 M, 286 ml, 0,572 mol) a 0-10 °C durante 1 hora. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 10 °C (la CG mostró la finalización de la reacción de intercambio de magnesio-bromo). Después, se añadió trifluoroacetato de etilo (74 ml, 0,620 mol) a la solución de Grignard entre -20 y -10 °C durante 45 minutos, se calentaron lentamente a 0 °C y se agitaron durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 N (300 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La capa orgánica se diluyó con MTBE (500 ml) y se lavó con salmuera (250 ml) seguida de agua (250 ml). Se realizó un ensayo en solución de la capa orgánica usando CG (Compuesto **5**: rendimiento en solución del 67 %, el regioisómero correspondiente **6** estuvo presente a aproximadamente el 20 % con respecto a **5**). Después, la solución se concentró al vacío a una solución 2X. Para retirar el agua, se añadió THF (500 ml) y se evaporó a una solución 2X. La adición de THF-concentración se repitió para proporcionar una solución 2X. Se añadió heptano (500 ml), se concentró a una solución 2X para intercambiar el disolvente para la recristalización. Se añadió heptano (500 ml) nuevamente, se concentró a una solución 3,5X.

Después, la solución de heptano 3,5X se transfirió a un matraz de fondo redondo con camisa de 3 bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y una entrada de nitrógeno. La solución se calentó a 60 °C y la solución homogénea resultante se enfrió lentamente (1-2 h) a temperatura ambiente con agitación, se enfrió adicionalmente hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Los cristales se recogieron y se lavaron con heptano enfriado con hielo (200 ml), se secaron al vacío a 50 °C para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (Compuesto **5**, 85,7 g, pureza del 99 % por CG, rendimiento del 62 % a partir de fluoruro **1**). Pf: 83 °C (temperatura de inicio de CDB) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 7,48 (1H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,31 (1H, dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz), 6,33 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 2,30 (3H, s); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 184,2 (c, *J*_{C-F} = 36,6 Hz), 151,7, 138,7, 138,5, 130,7, 126,4, 125,7, 124,5, 116,8, 116,1 (c, *J*_{C-F} = 289,8 Hz), 109,7, 13,0; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ = -76,8 (s).

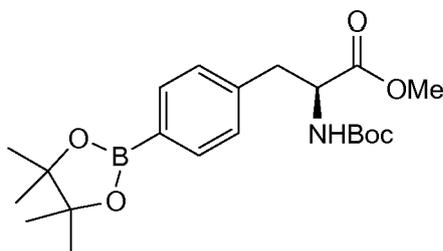
6.2. Preparación de (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

5 Un matraz de fondo redondo con camisa de 3 bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y una entrada de nitrógeno se cargó secuencialmente con dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III) ([Cp*IrCl₂]₂, STREM, CAS n.º:12354-85-7, 34 mg, 0,043 mmol), (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-(4-toluenosulfonil)-1,2-difeniletildiamina (STREM, CAS n.º:144222-34-4, 32 mg, 0,087 mmol) y agua (400 ml, 4X) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 40 °C para proporcionar una solución de color naranja homogénea. A esta solución de catalizador activo se le añadió formiato de potasio (145,5 g, 1,73 mol) y una solución de la cetona 1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (100 g, pureza del >99 % por CG, 0,346 mol) en CH₃CN (500 ml, 5X) a 40 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas momento en el que se determinó que la reacción era completa mediante CG. Después de enfriar a 30 °C, se retiró la capa acuosa (aproximadamente 480 ml). La capa orgánica (aproximadamente 600 ml, 6X) se trató con carbono activado (Darco G-60, 20 g, 0,2X) a 45 °C durante 2 horas y se filtró a través de un lecho de 1/4 pulgada (0,635 cm) de Celpure P65 (USP-NF, calidad farmacéutica, Sigma) y se lavó con CH₃CN (200 ml, 2X). El filtrado se concentró a 250 ml (2,5 veces) y se transfirió a un matraz de fondo redondo con camisa de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador mecánico y un controlador de temperatura. Se añadió más CH₃CN (50 ml, 0,5X) para aumentar el volumen de la solución a 300 ml (3X). Esta solución se calentó a 60 °C y se añadió agua (500 ml, 5X) a esta solución a la misma temperatura. Después de agitar durante 15 minutos a 60 °C, la mezcla lechosa similar a una emulsión resultante se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después, los cristales se filtraron a temperatura ambiente y se lavaron con CH₃CN/agua (1:2, 150 ml, 1,5X). La torta húmeda (108 g, KF: 8,83 %) se secó al vacío a 45 °C durante 4 horas para proporcionar el alcohol deseado (sólido de color blanco, 95 g, rendimiento del 94 %, pureza química del >99 %, ee del >99 %, KF: 0,014 %). Pf: 120 °C (temperatura de inicio de CDB); RMN ¹H (metanol-*d*₄, 400 MHz) δ 2,19 (s. a., 3H), 5,23 (dd, 6,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,19 (d, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, 2 Hz, 1H), 7,42 (dd, 2,0 Hz, 6,4 Hz, 1H), 7,59 (d, 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, 8,4 Hz, 1H). RMN ¹³C (metanol-*d*₄) δ 13,4, 67,2, 108,3, 121,7, 124,5, 127,4, 130,1, 131,9, 134,1, 136,4, 141,6, 152,3. CL/EM: MH⁺ = 291.

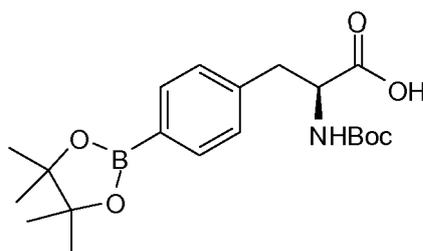
6.3. Ejemplo de referencia: Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)propanoato de (S)-metilo

Este compuesto se preparó basándose en un procedimiento de la bibliografía (Shieh, et al., *J. Org. Chem.* 57: 379-381 (1992)). A una solución de Boc-Tyr-OMe (Bachem, California, 100 g, 0,34 mol) y *N*-metilmorfolina (51 g, 1,5 eq) en diclorometano (1000 ml) se le añadió anhídrido triflico (100 g, 1,05 eq) durante 2 horas de -5 a -15 °C. La solución de color rojo resultante se agitó a -10 °C durante 10 minutos. El análisis por HPLC mostró la desaparición completa del material de partida. La reacción se inactivó con ácido cítrico al 10 % (500 ml). La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 % (500 ml) seguido de agua (500 ml). La solución de color rosa claro resultante se concentró a presión reducida a 200 ml. Ésta se diluyó con acetonitrilo (600 ml) y se concentró adicionalmente a una solución de 200 g. Esta solución se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El rendimiento estimado fue del 98 % por extracción de una muestra a sequedad para proporcionar un sólido de color amarillo pálido de bajo punto de fusión. CL-EM (IEN): MH⁺ = 428,0, MNH₄⁺ = 445,0. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,16 (m, 4H), 4,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*₁ = 5,7 Hz, *J*₂ = 13,8 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J*₁ = 6,3 Hz, *J*₂ = 13,6 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 172,3, 155,4, 149,0, 137,4, 131,5, 121,7, 119,1 (c, *J* = 321 Hz), 80,54, 54,62, 52,7, 38,3, 28,6. RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -73,4.

6.4. Ejemplo de referencia: Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de (S)-metilo

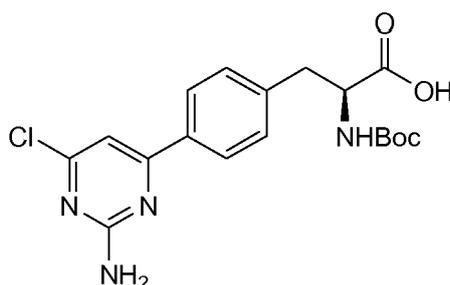


5 Este compuesto se preparó basándose en un procedimiento de la bibliografía (Firooznia, et al., *Tetrahedron Lett.* 40: 213-216 (1999)). Se mezclaron bis(pinacolato)diboro (90 g, 1,1 eq), acetato de potasio (63 g, 2 eq), triciclohexilfosfina (2,3 g, 2,5 % molar) y acetato de paladio (0,72 g, 1 % molar) en acetonitrilo (950 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (t.a.) durante 5 minutos. Se añadió solución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometilsulfonilo)-fenil)propanoato de (S)-metilo (190 g, 0,32 mol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora y se enfrió. La HPLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de potasio (57 g en 475 ml de agua) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de 20 micrómetros de celulosa para retirar el negro de paladio. Una muestra de la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente: acetato de etilo/hexanos 1:10 a 1:4) para proporcionar el compuesto de éster en forma de un aceite transparente. CL-EM (IEN): $MH^+ = 406,2$, $MNH_4^+ = 423,2$, $M_2H^+ = 811,5$, $M_2NH_4^+ = 428,5$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (s, 12H).



20 La capa orgánica anterior del éster se agitó con solución acuosa de hidróxido de litio (23 g en 500 ml de agua) a t.a. durante 30 minutos. El pH de la suspensión resultante se ajustó a aproximadamente 10 con ácido clorhídrico 6 N y se filtró. La torta se lavó con agua (200 ml). El acetonitrilo se retiró del filtrado a presión reducida para proporcionar una suspensión acuosa (950 ml, se añadió agua adicional durante la destilación). La suspensión se filtró a través de un lecho de 20 micrómetros de celulosa y se lavó con agua (200 ml). El filtrado se lavó con MTBE (500 ml) y se volvió a diluir con 700 ml de MTBE. La mezcla se acidificó a un pH de aproximadamente 4,5 con ácido clorhídrico 6 N. La capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y se concentró a presión reducida al compuesto de ácido en forma de un aceite de color marrón (206 g, rendimiento del 95 % basado en la pureza estimada por RMN). El producto en bruto puede usarse directamente en la siguiente etapa. Como alternativa, el compuesto puede purificarse mediante cristalización a partir de MTBE/heptano para proporcionar un sólido de color blanco, que contiene una pequeña cantidad del ácido borónico correspondiente, ácido (S)-3-(4-boronofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico. EM (IEN): $MH^+ = 392,2$, $MNH_4^+ = 409,2$, $M_2H^+ = 783,4$, $M_2NH_4^+ = 800,4$. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,95 (s a, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 12H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 175,8, 155,7, 139,7, 135,4, 129,2, 84,2, 80,5, 54,5, 38,3, 28,7, 25,2.

6.5. Ejemplo de referencia: Preparación de ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico



40

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l equipado con un agitador mecánico y un controlador de temperatura se le añadieron ácido (S) 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoico (30,3 g, 0,078 mol), 2-amino-4,6-dicloropirimidina (38,03 g, 3,0 eq), catalizador POPd6 (0,605 g, 1,0 % molar, CombiPhos Catalysts, Inc., Nueva Jersey) y etanol (728 ml). Después, a la suspensión en agitación anterior se le añadió solución acuosa de bicarbonato de potasio (27,85 g, 3,5 eq, en 173 ml de H₂O) lentamente, de manera que el desprendimiento gaseoso de CO₂ no fuera vigoroso. Esta mezcla se calentó a 75 °C durante 6 horas, momento en el que el análisis por HPLC mostró más del 99 % de conversión del material de partida. El etanol se retiró de la mezcla a presión reducida para proporcionar una suspensión acuosa (~200 ml), se añadió H₂O (90 ml) adicional y la solución se concentró a ~250 ml. Se añadió agua (90 ml) a la suspensión, que después se filtró y se lavó con agua (60 ml, 2 veces). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La solución acuosa se trató con Darco-G60 (6,0 g) a 60 °C durante 2 horas, se filtró a través de celite (Celpure 300, 10 g) y se diluyó con THF (240 ml) y tolueno (180 ml). Se añadió HCl 6 N lentamente a la mezcla a temperatura ambiente hasta que el pH alcanzó 4,0. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (180 ml) y se añadió Darco-G60 (6,0 g): la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite (Celpure 300, 10 g). La torta se lavó con THF (30 ml, dos veces). La solución resultante se concentró al vacío a un volumen global de ~180 ml, punto en el que el producto se separó por precipitación de la solución. La suspensión se enfrió después a temperatura ambiente, se filtró y la torta se lavó con tolueno (30 ml, 2 veces). El sólido se secó en estufa al vacío a 50 °C durante la noche para proporcionar 24,0 g de producto en forma de un sólido de color amarillo claro que, por RMN ¹H, contenía ~8,0 % en peso de tolueno en un rendimiento del 75 % (corregido). La HPLC mostró una pureza del 91 % con un 9,0 % de impureza de diácido.

6.6. Ejemplo de referencia: Procedimiento alternativo para la preparación de ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico a partir de ácido (S)-2-amino-3-(4-boronofenil)propanoico usando carbonato de potasio como base

Se mezclaron ácido (S)-2-amino-3-(4-boronofenil)propanoico (Ryscor Science, Inc., Carolina del Norte, 1,0 g, 4,8 mmol) y carbonato de potasio (1,32 g, 2 eq) en etanol acuoso (15 ml de etanol y 8 ml de agua). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,25 g, 1,2 eq) en una porción. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, el análisis por HPLC mostró el consumo completo del compuesto de partida y la formación de ácido (S)-3-(4-boronofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico. Se añadieron la 2-amino-4,6-dicloropirimidina (1,18 g, 1,5 eq) y el catalizador dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (34 mg, 1 % molar) y la mezcla resultante se calentó a 65-70 °C durante 3 horas. El análisis por HPLC mostró el consumo completo del intermedio, ácido (S)-3-(4-boronofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico. Después de la concentración y la filtración, el análisis por HPLC de la solución acuosa resultante frente a una solución patrón del compuesto del título mostró 1,26 g (rendimiento del 67 %).

6.7. Ejemplo de referencia: Procedimiento alternativo para la preparación de ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico a partir de ácido (S)-2-amino-3-(4-boronofenil)propanoico usando carbonato de potasio/bicarbonato de potasio como base

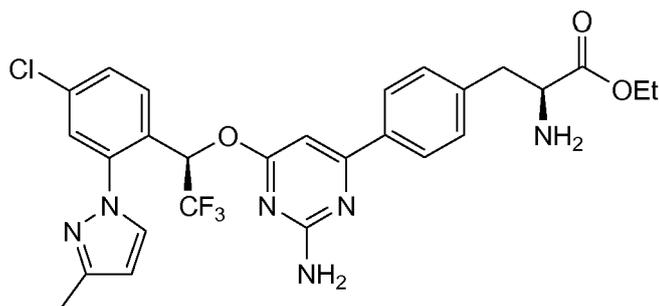
Se mezclaron ácido (S)-2-amino-3-(4-boronofenil)propanoico (10 g, 48 mmol) y bicarbonato de potasio (14,4 g, 3 eq) en etanol acuoso (250 ml de etanol y 50 ml de agua). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (12,5 g, 1,2 eq) en una porción. El análisis por HPLC indicó que la reacción no era completa después de agitar durante la noche a t.a. Se añadieron carbonato de potasio (6,6 g, 1,0 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo adicional (3,1 g, 0,3 eq). Después de 2,5 horas de agitación a temperatura ambiente, el análisis por HPLC mostró el consumo completo del compuesto de partida y la formación de ácido (S)-3-(4-boronofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico. Se añadieron la 2-amino-4,6-dicloropirimidina (11,8 g, 1,5 eq) y el catalizador dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,34 g, 1 % molar) y la mezcla resultante se calentó a 75-80 °C durante 2 horas. El análisis por HPLC mostró el consumo completo del intermedio, ácido (S)-3-(4-boronofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico. La mezcla se concentró a presión reducida y se filtró. El filtrado se lavó con acetato de etilo (200 ml) y se diluyó con THF/MTBE 3:1 (120 ml). Esta mezcla se acidificó a un pH de aproximadamente 2,4 mediante ácido clorhídrico 6 N. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se precipitó en isopropanol, se filtró y se secó a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9,0 g, rendimiento del 48 %). Pureza: 92,9 % mediante análisis por HPLC. La concentración del agua madre produjo 2,2 g adicionales de polvo de color blanquecino (rendimiento del 12 %). Pureza: 93,6 % mediante análisis por HPLC.

6.8. Ejemplo de referencia: Procedimiento alternativo para la preparación de ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico a partir de ácido (S)-2-amino-3-(4-boronofenil)propanoico usando una mezcla de acetato de paladio y trifenilfosfina como catalizador

A un reactor se le cargaron etanol (330 kg), ácido (S) 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoico (55 kg), 2-amino-4,6-dicloropirimidina (70 kg), trifenilfosfina (0,55 kg), acetato de paladio (0,24 kg) y THF (720 kg). A esta mezcla se le cargó lentamente solución acuosa de hidrógeno carbonato de potasio (50,1 kg en 320 kg de agua). La mezcla resultante se calentó a 68-72 °C durante 20-23 horas y se enfrió. El etanol se reemplazó por agua mediante destilaciones al vacío y diluciones con agua repetidas. Los productos insolubles se filtraron a temperatura ambiente y la torta húmeda se lavó con agua. El filtrado se lavó con acetato de

etilo dos veces. La capa acuosa se mezcló con THF (664 kg) y tolueno (512 kg) y el pH se ajustó a aproximadamente 2,5-3,5 mediante HCl 6 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se trataron con carbón vegetal a 40-50 °C y se filtraron a través de un lecho de celulosa y sulfato de sodio. La torta se lavó con THF/tolueno 1:1. El filtrado se concentró y el producto se cristalizó en tolueno/THF. Después de secar a 40-45 °C al vacío, se obtuvo solvato en tolueno del ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)fenil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 65 %).

6.9. Ejemplo de referencia: Preparación de 2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etilo



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y un condensador se cargó con el monoclóruo del ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (20,0 g, 51 mmol), (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (ee del >99 %, 16,3 g, 56 mmol, 1,1 equiv.), Cs₂CO₃ (24,9 g, 76 mmol, 1,5 equiv.) y 1,4-dioxano anhidro (150 ml, 7,5X, KF = 0,003 %). La mezcla se agitó en nitrógeno y la temperatura se aumentó a 100 °C con buena agitación. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora y se añadió Cs₂CO₃ adicional (33,2 g, 102 mmol, 2,0 equiv.). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla de reacción heterogénea se enfrió a 90 °C y se añadió agua (150 ml, 7,5X) con buena agitación. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente.

A la solución bifásica se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,11 g, 5,1 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente y se agitaron durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió tolueno (100 ml, 5X), la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y las fases se dividieron. Se añadió agua (100 ml, 5X) a la capa orgánica y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y las fases se dividieron. Después, la capa acuosa (pH = 10,5) se acidificó a pH 7-6 usando HCl 6 N a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (100 ml, 5X) a esta mezcla y se realizó una acidificación adicional a pH 4 usando HCl 6 N a temperatura ambiente con buena agitación. Después de dividir la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml, 5X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml, 5X). La capa de EtOAc se concentró al vacío hasta un volumen total de aproximadamente 40 ml (2 veces). Se añadió EtOH (100 ml, 5X) y se concentró a una solución de 2X. La secuencia de adición de EtOH (150 ml, 7,5X)-concentración se repitió para proporcionar una solución 2X de ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico, que se usó directamente en la siguiente etapa química. Un ensayo en solución mostró que el rendimiento fue de aproximadamente el 75 % a partir de ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico presumiendo que la pureza del compuesto fue del 100 %. Se obtuvo Boc-ácido analíticamente puro mediante cromatografía en columna y se caracterizó: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1,30 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 3,07 (dd, 1H), 4,14 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 12,5-12,8 (s. a., 1H). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 13,99, 13,89, 22,05, 27,78, 28,08, 28,32, 31,21, 36,22, 54,83, 67,41, 67,73, 78,03, 91,15, 107,69, 124,99, 125,18, 126,59, 128,12, 129,30, 130,23, 132,69, 134,65, 135,08, 140,73, 140,89, 150,41, 155,39, 162,76, 166,17, 168,22, 173,40. Anal. Calculado para C₃₀H₃₀ClF₃N₆O₅:C, 55,69; H, 4,67; N, 12,99. Encontrado: C, 55,65; H, 4,56; N, 12,74.

La solución anterior 2X se diluyó con EtOH (60 ml, 3X) y CH₃CN (100 ml, 5X) a temperatura ambiente. Se añadieron TBTU (pureza del 97 %, Fluka, 19,7 g, 61 mmol, 1,2 equiv.) y *N*-metilmorfolina (6,17 ml, 56 mmol, 1,1 equiv.) a esta solución (KF = 0,034 %) en nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La HPLC indicó que el Boc-ácido se convirtió en el Boc-éster de 3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-etilo cuantitativamente. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 2X a presión reducida (temperatura del baño 40 °C, 100 mbar (0,01 MPa)) y se diluyó con EtOAc (100 ml, 5X) y agua (100 ml, 5X). La capa orgánica se lavó con solución KHCO₃ acuoso saturado (pH~8,5) (2x100 ml, 5X) y salmuera (50 ml, 2,5 veces). Esta capa orgánica de color rojo se trató con carbono activado (Darco G-60, 8 g, 0,4X) a 50 °C durante 1,5 horas y se filtró a través de 1/4 pulgada (0,635 cm) de lecho de Celpure P65 (USP-NF, grado farmacéutico, Sigma) y la torta se lavó con CH₃CN (100 ml, 5X). El filtrado de color amarillo resultante se concentró a una solución 2X. Se añadió CH₃CN (100 ml, 5X) y

la solución se concentró a una solución 2X. La secuencia de adición de CH₃CN-concentración se repitió para proporcionar una solución 2X en CH₃CN del Boc-éster que se usó directamente en la siguiente etapa. Un Boc-éster analíticamente puro se obtuvo mediante cromatografía en columna y se caracterizó: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,11 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 2,85-3,08 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 1H), 6,45 (d, J = 2,29 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1H), 7,25-7,41 (m, 3 H), 7,66 (dd, J = 8,58, 2,10 Hz, 1H) 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 8,58 Hz, 1H) 8,0 (d, J = 8,39 Hz, 2H) 8,21 (d, J = 2,29 Hz, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,2, 14,0, 22,1, 24,7, 27,7, 28,0, 28,3, 28,4, 31,2, 33,9, 34,1, 36,2, 36,6, 55,0, 56,3, 60,4, 67,1, 67,4, 67,7, 68,0, 78,2, 78,5, 91,1, 107,7, 122,1, 125,0, 125,2, 126,6, 127,7, 128,1, 129,3, 130,2, 132,7, 134,7, 135,1, 140,4, 140,7, 150,4, 154,2, 155,3, 162,8, 166,1, 168,2, 171,9. Anal. Calculado para C₃₂H₃₄ClF₃N₆O₅:C, 56,93; H, 5,08; N, 12,45. Encontrado: C, 57,20; H, 4,86; N, 12,21.

La solución 2X anterior se diluyó con CH₃CN adicional (160 ml, 8X) a temperatura ambiente. Se añadió ácido metanosulfónico (18,4 ml, 255 mmol) a esta solución (KF = 0,005 %) a temperatura ambiente y se agitó a 45 °C durante 1 hora, momento en el que la HPLC indicó que la reacción de de-Boc era completa. La mezcla de reacción se concentró a 2X, se enfrió a 0-5 °C y se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml, 5X) y esta solución acuosa se lavó con acetato de isopropilo frío dos veces (IPAc, 100 ml, 5X y 50 ml, 2,5X). Después, la capa acuosa se basificó a pH = 6 con Na₂CO₃ ac. al 20 % a 5 °C con agitación. Se añadió IPAc (100 ml, 5X) a esta mezcla y se realizó una basificación adicional a pH 8,5 usando Na₂CO₃ ac. al 20 % a temperatura ambiente con buena agitación. Después de dividir la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con IPAc (50 ml, 2,5 veces). Las capas orgánicas turbias combinadas se concentraron a una solución 2X. Se añadió IPAc (100 ml, 5X) y la mezcla se concentró a una solución 2X que contenía sales inorgánicas. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con IPAc (100 ml, 5X) y se concentró el filtrado a una solución 2X. El ensayo por HPLC de esta solución de IPAc transparente mostró 20,8 g del compuesto del título (36 mmol, >99 % son por HPLC, rendimiento en solución de 71 %).

Se obtuvo compuesto del título analíticamente puro mediante cromatografía en columna y se caracterizó: RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,15 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,82 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 7,07, 14,5 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 2,27 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 2,27 Hz, 1H), RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,4, 13,9, 18,5, 21,0, 21,5, 25,4, 55,6, 56,0, 59,9, 66,9, 67,1, 67,4, 67,7, 68,0, 91,1, 107,7, 122,1, 124,9, 125,0, 125,2, 126,5, 127,7, 128,1, 129,4, 130,2, 132,7, 134,6, 135,1, 140,7, 140,9, 150,4, 162,8, 166,2, 168,2, 174,8. Anal. Calculado para C₂₇H₂₆ClF₃N₆O₃:C, 56,40; H, 4,56; N, 14,62. Encontrado: C, 56,51; H, 4,52; N, 14,51.

6.10. Ejemplo de referencia: Procedimiento alternativo para la preparación de 2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etilo

A una solución de ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (2,0 mmol) en etanol se le añadió cloruro de tionilo (6 equiv.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a esta temperatura y después a temperatura ambiente durante 24 horas. El análisis por HPLC indicó una conversión del >98 % en 2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etilo.

6.11. Ejemplo de referencia: Procedimiento alternativo para la preparación de 2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etilo

A una temperatura de la camisa de 20 °C, el reactor se cargó con (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (4,23 kg; 1,1 equiv.) y dioxano (52 l; 10 volúmenes). A una temperatura de la camisa de 80 °C y presión reducida (160-150 mbar (0,015-0,016 MPa); temperatura interior correspondiente: 52-53 °C) se separaron 2,5 volúmenes de dioxano (13 l) por destilación para retirar la humedad. La solución se enfrió a 20 °C. Se añadió carbonato de cesio (6,52 kg; 1,5 equiv.) y la mezcla se calentó a 95 °C. Se añadió ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (6,95 kg; 1,0 equiv.) cuidadosamente en porciones. La mezcla se calentó a 101 °C durante 2 horas. Después de enfriar a 95 °C, se añadió carbonato de cesio adicional (8,65 kg; 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 101 °C durante 24 horas. Se añadió agua (39 l, 7,5 volúmenes) y la mezcla se enfrió rápidamente a 22 °C. Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (289 g; 0,1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 22 °C. Se añadió tolueno (26 l; 5 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron (producto en la capa orgánica). Se añadió agua (26 l; 5 volúmenes) a la capa orgánica y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron (producto en la capa acuosa). El pH de la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 7,0 mediante la adición de HCl 5 N (2 l). Se añadió acetato de etilo (26 l; 5 volúmenes) y el pH se ajustó a 4,0 mediante la adición de HCl 5 N (2 l). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (26 l; 5 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (26 l; 5 volúmenes). La capa orgánica se concentró a una temperatura de la camisa de 65 °C y a presión reducida (230-95 mbar (0,023-0,0095 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C) a 3 vol. Se añadió etanol (31,5 l; 6 volúmenes) y se destiló a una temperatura de la camisa de 65 °C y a presión reducida; (110-100 mbar (0,011-0,010 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C). Se retiraron 5,5 volúmenes de disolvente por destilación. Se añadió etanol (44 l; 8,5 volúmenes) y la destilación continuó a una temperatura de la camisa de 65 °C y a presión reducida (110-100 mbar (0,011-0,010 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C) para retirar 6,5 volúmenes de disolvente. Se obtuvo ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico en forma de

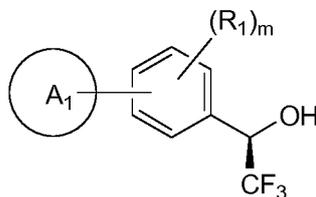
una solución de etanol.

Se añadió acetonitrilo (21 l; 4 volúmenes) a lo anterior y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió N-metil morfolina (1,614 kg; 1,2 equiv.). Se añadió TBTU (5,32 kg; 1,25 equiv.) en porciones manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 horas, se calentó a 40 °C en 6 horas y se agitó durante 8 horas adicionales a 40 °C. A una temperatura de la camisa de 60 °C y a presión reducida (170-60 mbar (0,017-0,006 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C) la mezcla de reacción se concentró hasta 3 volúmenes restantes. Se añadió acetato de etilo (26 l; 5 volúmenes) y la mezcla se enfrió a 22 °C. Se añadió agua (26 l; 5 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio (por porción: 26 l; 5 vol; concentración del 7,4 %). La capa orgánica se lavó con salmuera (13 l; 2,5 volúmenes). Para la eliminación del color, la capa orgánica se filtró a través de un cartucho de filtro en línea Cuno ZetaCar-Bon R55SP. El reactor y el cartucho se aclararon con acetonitrilo (11 l; 2 volúmenes). A una temperatura de la camisa de 60 °C y a presión reducida (130-100 mbar (0,013-0,010 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C) el filtrado se concentró a 2 volúmenes restantes. Se añadió acetonitrilo (32 l; 6 volúmenes) y la destilación continuó. Se retiraron seis volúmenes de disolvente por destilación a una temperatura de la camisa de 60 °C y a presión reducida (145-128 mbar (0,0145-0,0128 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C). Se añadió una porción adicional de acetonitrilo (32 l, 6 volúmenes) y la destilación continuó. Se retiraron seis volúmenes de disolvente por destilación a una temperatura de la camisa de 60 °C y a presión reducida (128-116 mbar (0,0128-0,0116 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C). La mezcla se enfrió a 22 °C y se añadió acetonitrilo (34 l; 6,5 volúmenes). Se obtuvo 3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-etilo en forma de una solución en acetonitrilo.

Se añadió ácido metanosulfónico (4,14 kg; 3,25 equiv) a la solución anterior a una temperatura interna de 22-32 °C en 6 minutos. El tanque de adición se aclaró con acetonitrilo (2,5 l; 0,5 volúmenes). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C en 40 minutos y se agitó durante 2,5 horas a esta temperatura. A una temperatura de la camisa de 60 °C y a presión reducida (170-140 mbar (0,017-0,014 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 35 °C), se retiraron por destilación 6,9 volúmenes de disolvente. Se añadió agua (26 l; 5 volúmenes) cuidadosamente a 0-5 °C (65 minutos). La solución acuosa se lavó cuatro veces con MTBE (por porción: 16 l; 3 volúmenes). La capa acuosa se añadió a una solución de carbonato de potasio (8,89 kg; 4,85 equiv.) en agua (36 l; 6,8 volúmenes) y el producto se extrajo con MTBE (26 l; 5 volúmenes). La capa acuosa se extrajo con una segunda porción de MTBE (16 l; 3 volúmenes). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de agua (10,5 l; 2 volúmenes) y etanol (1,5 l; 0,3 volúmenes). A una temperatura de la camisa de 60 °C y a presión reducida (272-262 mbar (0,0272-0,0262 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 35 °C), el filtrado se concentró a 3 volúmenes restantes. Se añadió etanol (16 l; 3 volúmenes) y la destilación continuó a una temperatura de la camisa de 60 °C y a presión reducida (206-104 mbar (0,0206-0,0104 MPa); manteniendo la temperatura interna por debajo de 35 °C). Se retiraron tres volúmenes de disolvente. Se añadió una porción adicional de etanol (16 l; 3 volúmenes) y la destilación continuó a una temperatura de la camisa de 60 °C y a presión reducida (131-89 mbar (0,0131-0,0090 MPa); manteniendo la temperatura interna a 35 °C). Se retiraron tres volúmenes de disolvente. La solución final se enfrió a 20 °C y se añadió etanol (10 l; 2 volúmenes). Un ensayo por HPLC indicó que el rendimiento de 2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etilo fue del 82,6 % a partir del ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico.

REIVINDICACIONES

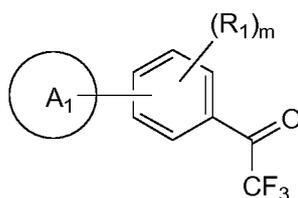
1. Un método de preparación de un compuesto de fórmula **II(a)**:



5

II(a)

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula **IV**:



10

IV

con un catalizador de metal del grupo del platino que tiene un ligando quiral, en el que:

A_1 es un heterociclo opcionalmente sustituido; y
 cada R_1 es independientemente halógeno, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; m es 1-4; y
 el ligando quiral es un ligando de tipo Noyori.

15

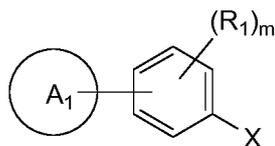
2. El método de la reivindicación 1, en el que el ligando quiral es (1R,2R)-(-)-N-(4-toluenosulfonyl)-1,2-difeniletildiamina o N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-4-metilbencenosulfonamida).

20

3. El método de la reivindicación 1, en el que el catalizador de metal del grupo del platino es un dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III).

4. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula **IV** se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **V**

25

**V**

con un agente de trifluoroacetilación en condiciones de transmetalación, en el que X es bromo o yodo, y A_1 , R_1 y m son como se han definido en la reivindicación 1.

30

5. El método de la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula **V** es 1-(2-bromo-5-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol.

6. El método de la reivindicación 4, en el que el agente de trifluoroacetilación es trifluoroacetato de etilo y las condiciones de transmetalación comprenden el uso de un reactivo de alquil-litio o de alquilmagnesio.

35

7. El método de la reivindicación 6, en el que el reactivo de alquil-litio es n-butil-litio, sec-butil-litio o t-butil-litio.

8. El método de la reivindicación 6, en el que el reactivo de alquilmagnesio es cloruro de isopropil magnesio o cloruro de tributilmagnesio.

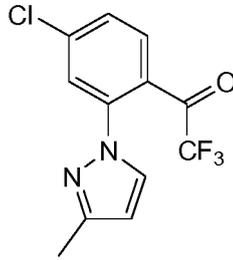
40

9. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula **II(a)** es (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

10. El método de la reivindicación 9, en el que el (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol es cristalino.

11. Un compuesto de fórmula:

5



12. El compuesto de la reivindicación 11, que es cristalino.

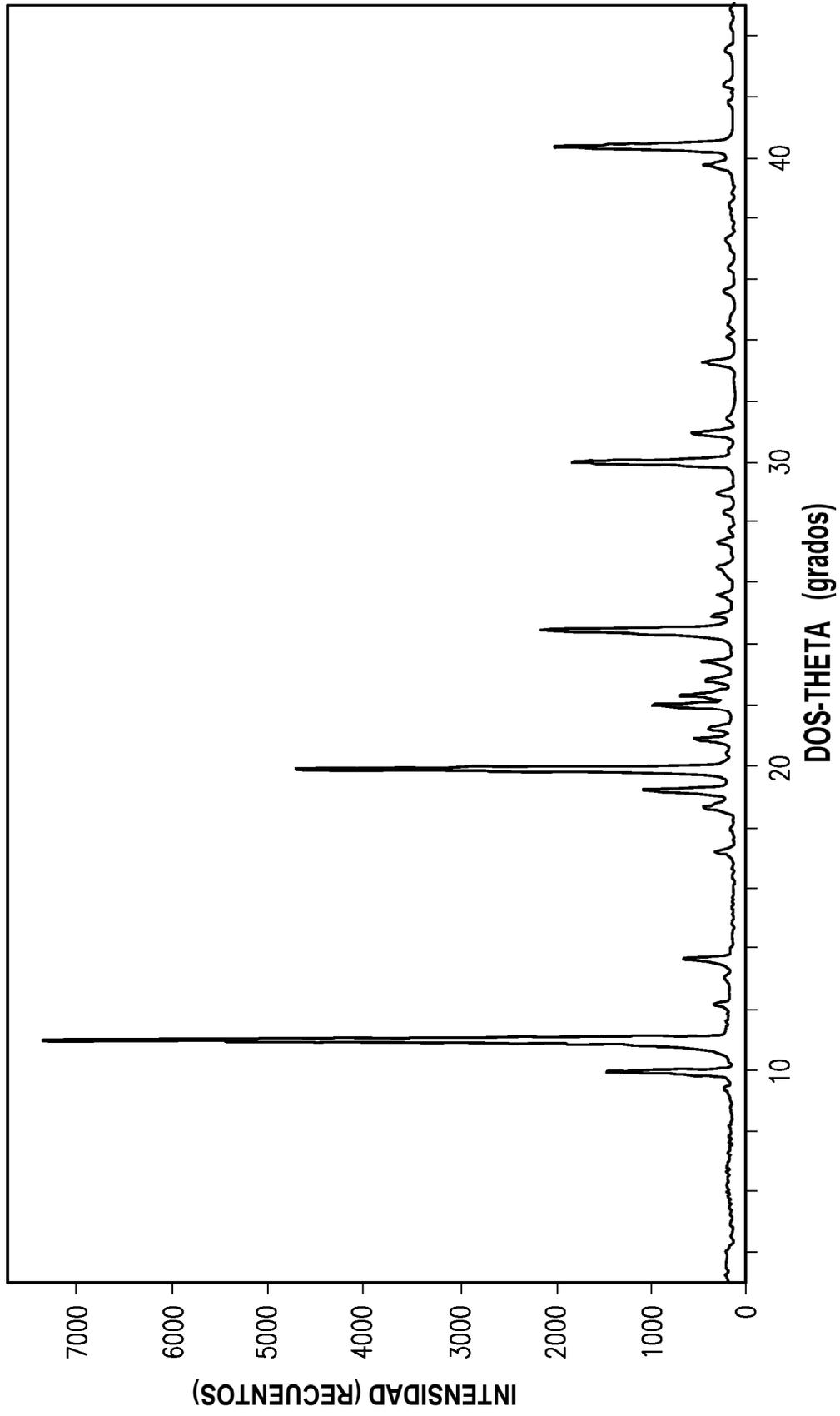


FIG. 1

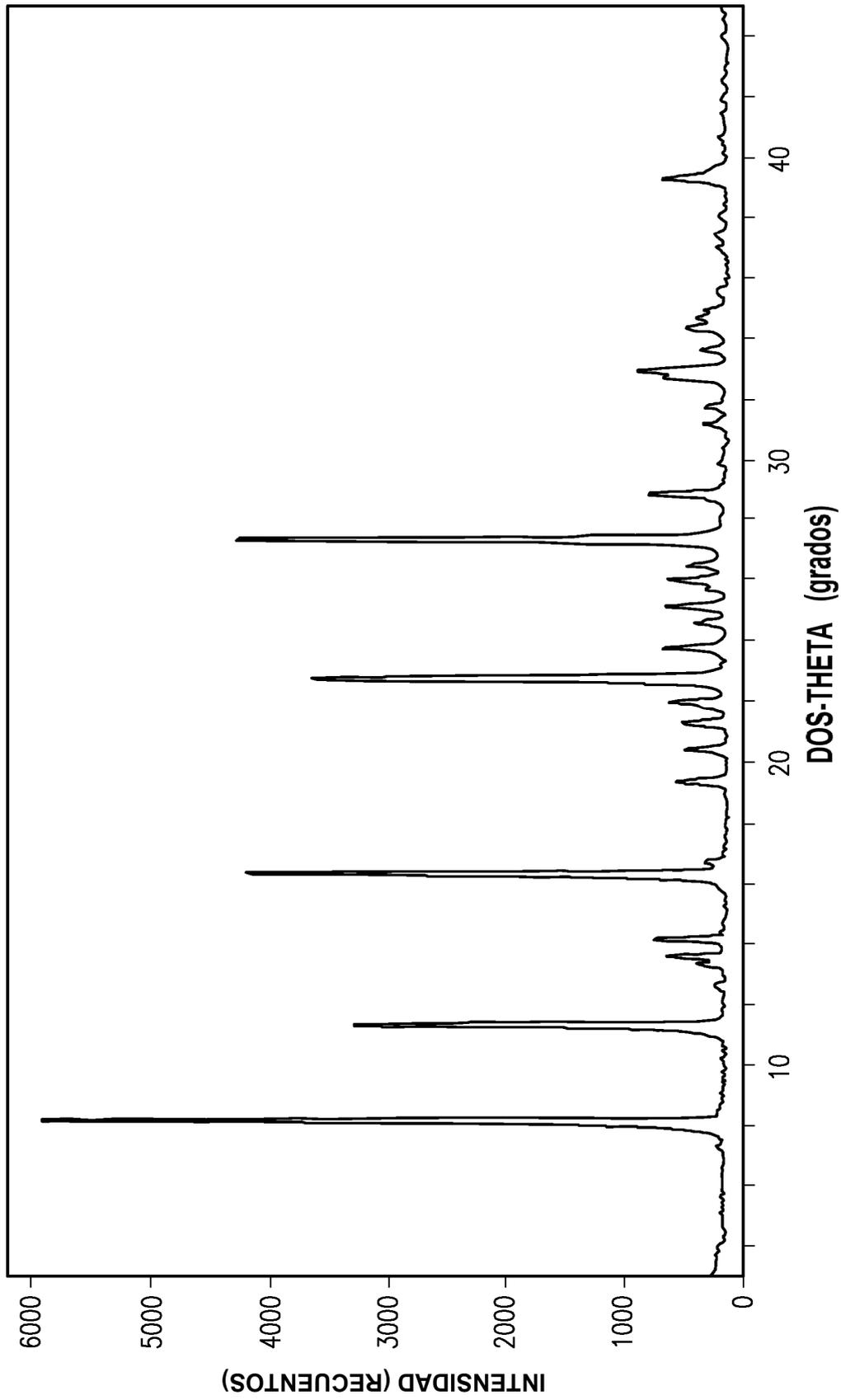


FIG. 2

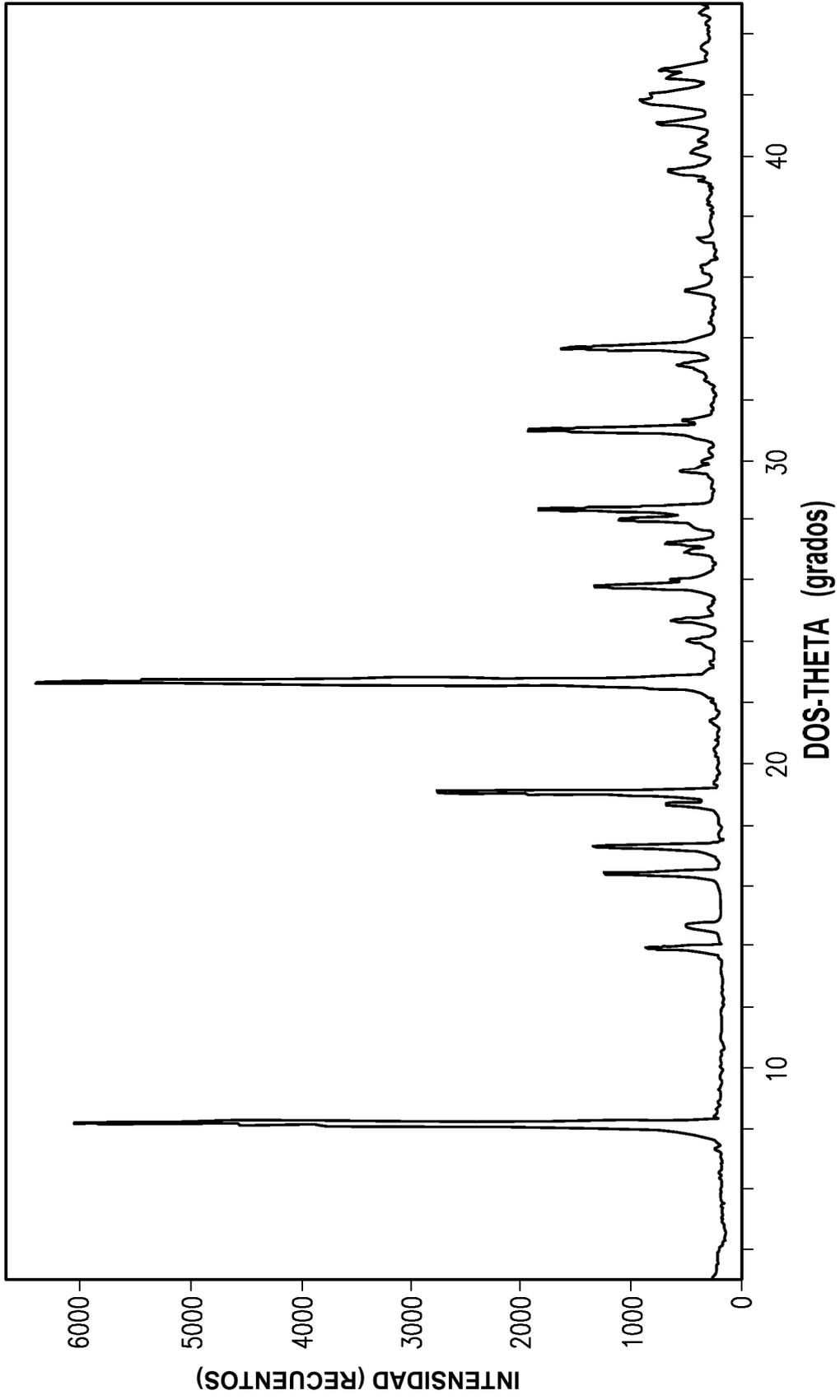


FIG. 3