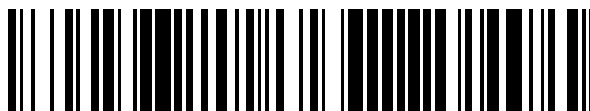


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 717**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/26** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2012 PCT/EP2012/053559**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12117071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2012 E 12706843 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2681192**

54 Título: **Síntesis de derivados de 2-carboxamida-cicloamino-urea**

30 Prioridad:

**03.03.2011 US 201161448774 P**

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

**16.04.2018**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ERB, BERNHARD;  
GALLOU, ISABELLE SYLVIE y  
KLEINBECK, FLORIAN KARL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 663 717 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

Síntesis de derivados de 2-carboxamida-cicloamino-urea

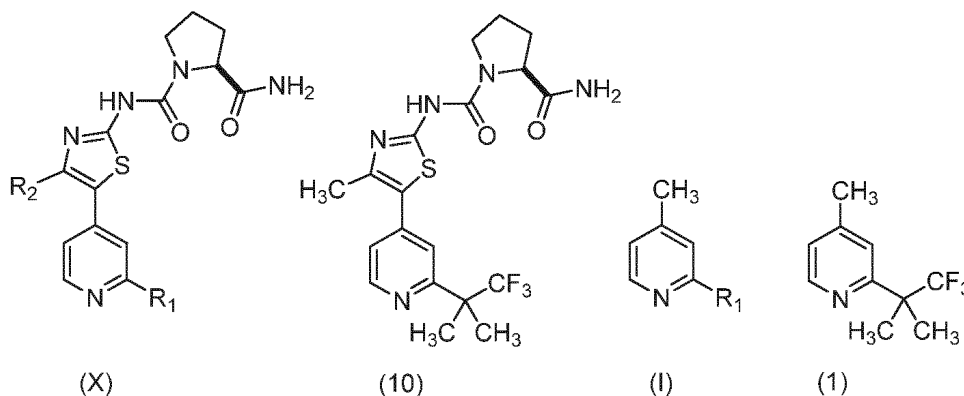
Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a procesos para la preparación de los derivados de 2-carboxamida cicloamino urea y de los intermedios útiles para los mismos.

Antecedentes

10 Los procesos de la presente invención son útiles para la preparación de los compuestos inhibidores de fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa alfa-selectivos de acuerdo con la fórmula (X) y de los intermedios para los mismos. Las fosfatidil-inositol-3 quinatas (PI3K) comprenden una familia de quinatas de lípido que catalizan la transferencia de fosfato hasta la posición D-3' de los lípidos de inositol para producir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP2) y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), los cuales, a su vez, actúan como segundos mensajeros en las cascadas de señalización, mediante el atracamiento de las proteínas que contienen homología con pleckstrina, FYVE, Phox y otros dominios de enlace de fosfolípido en una diversidad de complejos de señalización que están con frecuencia en la membrana de plasma.

15 La Publicación PCT N.º WO 2010/029082 desvela inhibidores de PI3K. Los compuestos desvelados en la misma incluyen 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il]-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (es decir, el compuesto de fórmula (10)). La presente invención se refiere a procesos mejorados para la preparación de los compuestos de fórmula (X), específicamente el compuesto de fórmula (10), así como los intermedios útiles tales como los compuestos de fórmula (I), específicamente el compuesto de fórmula (1):

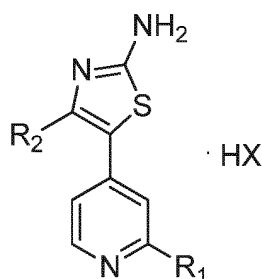


20

Sumario de la invención

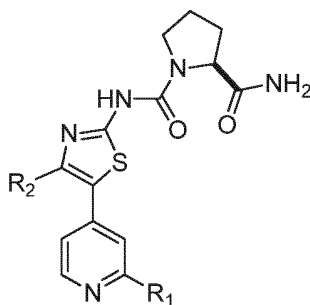
25 En el presente documento se proporcionan procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (X). También en el presente documento se proporcionan compuestos intermedios, así como métodos para la elaboración de estos intermedios, que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula (X). Los compuestos de fórmulas (I)-(X) y los compuestos de fórmulas (1) a (8) y (10) se refieren a los compuestos como se definen en la descripción en el presente documento.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (V):



que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un disolvente y una base y poner en contacto la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (II), de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (III) (ETAPA A). El compuesto de fórmula (III) se pone después en contacto con tiourea, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un agente oxidante, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (V) (ETAPA B).

También se describe en el presente documento un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (X)



que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y una base, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (VIII) (ETAPA C). El compuesto de fórmula (VIII) se pone después en contacto con el compuesto de fórmula (IX) en una mezcla de reacción que comprende un disolvente, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (X) (ETAPA D).

En todavía otro aspecto, en el presente documento se proporciona un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (X), que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un disolvente y una base y poner en contacto la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (II), de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (III) (ETAPA A); poner en contacto un compuesto de fórmula (III) con tiourea, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un agente oxidante, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (V) (ETAPA B); poner en contacto un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y una base, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (VIII) (ETAPA C); y poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (IX) en una mezcla de reacción que comprende un disolvente, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (X) (ETAPA D).

De acuerdo con la presente invención, el disolvente de la Etapa A comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes apróticos polares y disolventes etéreos.

De acuerdo con la presente invención, el disolvente de las Etapas B, C y D comprende independientemente uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes etéreos, disolventes apróticos polares, agua y disolventes alcohólicos.

En todavía otro aspecto, en el presente documento se proporciona un proceso para la elaboración del compuesto de fórmula (10), que comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con un disolvente y una base y poner en contacto la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (2), de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (3) (ETAPA A). El compuesto de fórmula (3) se pone después en contacto con tiourea, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un agente oxidante, de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (5) (ETAPA B). El compuesto de fórmula (5) en seguida se pone en contacto con el compuesto de fórmula (7), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y una base, de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (8) (ETAPA C). Finalmente, el compuesto de fórmula (8) se pone en contacto con el compuesto de fórmula (IX), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente, de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (10) (ETAPA D).

En una realización de la síntesis del compuesto de fórmula (10), el disolvente de la Etapa A comprende tetrahidrofurano, la base de la Etapa A es diisopropilamida de litio, el disolvente de la Etapa B comprende tolueno y etanol, el agente oxidante de la Etapa B es la N-bromosuccinimida, el disolvente de la Etapa C comprende tetrahidrofurano, la base de la Etapa C es piridina y el disolvente de la Etapa D comprende tetrahidrofurano y agua.

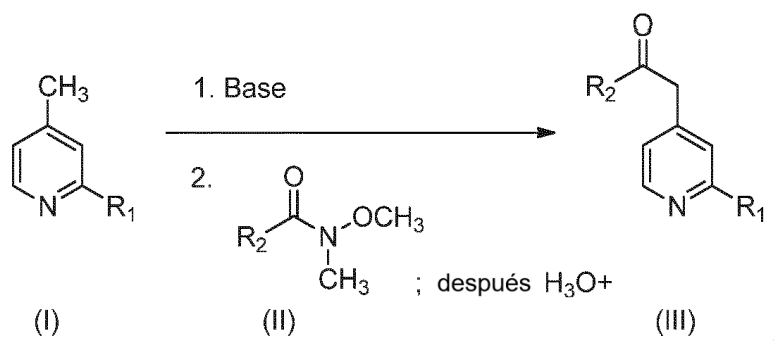
En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (1).

Descripción detallada

En el presente documento se proporcionan procesos y compuestos intermedios útiles para la preparación de inhibidores de PI3K. Estos procesos son ventajosos sobre los procesos previamente conocidos (véase, por ejemplo, la Publicación PCT N.º WO 2010/029082) de varias maneras. Por ejemplo, los presentes procesos no emplean reacciones catalizadas por metales de transición y por consiguiente, no requieren de etapas para retirar los subproductos, residuos, e impurezas de los metales de transición. Adicionalmente, los presentes procesos no requieren que las reacciones se lleven a cabo a muy bajas temperaturas (por ejemplo, a -78 °C).

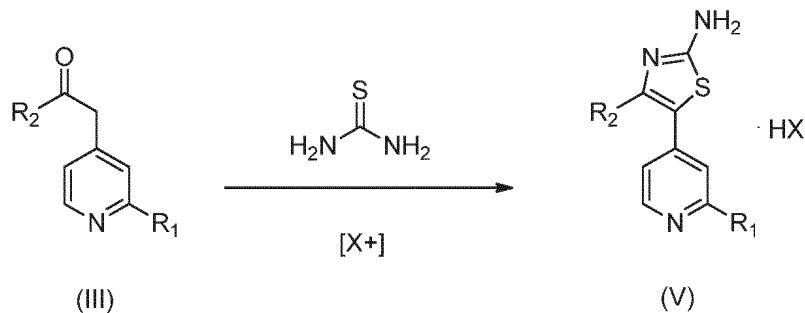
En un aspecto de la presente invención, en el presente documento se proporciona un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (V), el cual comprende las siguientes Etapas:

Etapa A: poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un disolvente y una base y poner en contacto la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (II), de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (III):



y

Etapa B: poner en contacto un compuesto de fórmula (III) con tiourea, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un agente oxidante [X+], de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (V):



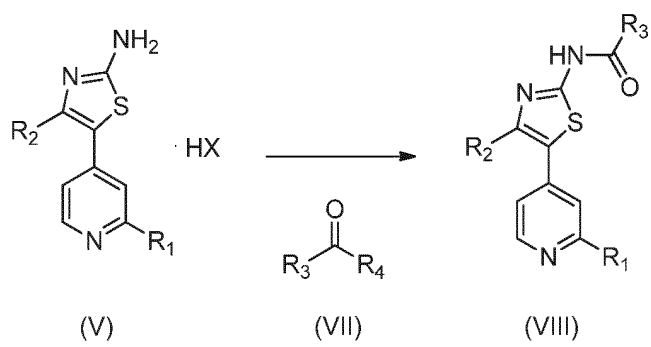
en la que R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> cíclico o acíclico, ramificado o lineal, que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con deuterio, halógeno, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; y

5 en la que R<sub>2</sub> se selecciona de (1) hidrógeno, (2) fluoro, cloro, (3) metilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de una o más, preferentemente de uno a tres de los siguientes restos: deuterio, fluoro, cloro, dimetilamino; y

en el que X se selecciona del grupo que consiste en haluro, carboxilato y sulfonato.

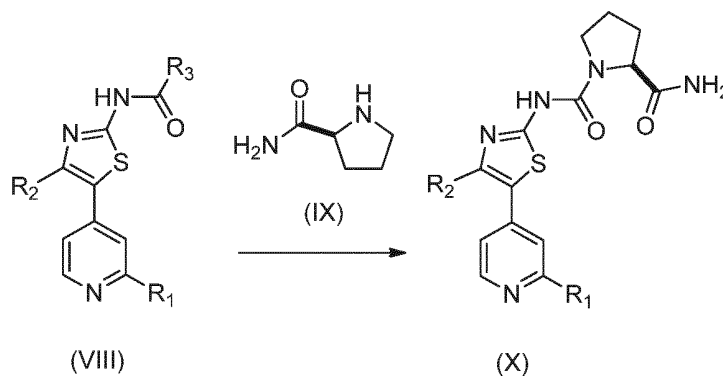
También se describe en el presente documento un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (X), comprendiendo las siguientes etapas:

10 Etapa C: poner en contacto un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y una base, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (VIII):



y

Etapa D: Poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (IX), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (X):



15 en la que R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> cíclico o acíclico, ramificado o lineal, que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con deuterio, halógeno, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; y

20 en la que R<sub>2</sub> se selecciona de (1) hidrógeno, (2) fluoro, cloro, (3) metilo opcionalmente sustituido, en la que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de una o más, preferentemente de una a tres de las siguientes fracciones: deuterio, fluoro, cloro, dimetilamino; y

en la que X se selecciona del grupo que consiste en haluro, carboxilato y sulfonato; y

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, heteroarilo, alcoxi y ariloxi; y

25 en la que las fracciones de heteroarilo, alcoxi y ariloxi de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están opcionalmente sustituidas independientemente una o más veces con alquilo, alcoxi, halógeno y nitro.

En todavía otro aspecto, en el presente documento se proporciona un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (X), que comprende las siguientes etapas: Etapa A: Poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un disolvente y una base y poner en contacto la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (II), de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (III); Etapa B: Poner en contacto un compuesto de fórmula (III) con tiourea, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un agente oxidante, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (V); Etapa C: Poner en contacto un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y una base, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (VIII); y Etapa D: Poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (IX), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (X); en las que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X son como se definen anteriormente.

De acuerdo con la presente invención, el disolvente de la Etapa A comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes apróticos polares y disolventes etéreos. Numerosos ejemplos de estos disolventes se conocen por los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes de los disolventes aromáticos incluyen benceno, tolueno, xilenos, nitrobenzoceno, anisol, etilbenceno y piridina. Los ejemplos no limitantes de los disolventes alifáticos incluyen éter de petróleo, ligroína, n-hexano, ciclohexano y heptano. Los ejemplos no limitantes de los disolventes halogenados incluyen cloroformo, clorobenceno y perfluorohexano. Los ejemplos no limitantes de los disolventes apróticos polares incluyen sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y N-metil-pirrolidona. Los ejemplos no limitantes de los disolventes etéreos incluyen éter de dietilo, metil-terbutil-éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano y dimetoxi-etano. En ciertas realizaciones, el disolvente de la Etapa A es un disolvente orgánico aprótico. En las realizaciones preferidas, el disolvente de la Etapa A comprende tetrahidrofurano.

De acuerdo con la presente invención, el disolvente de las Etapas B, C y D comprende independientemente uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes etéreos, disolventes apróticos polares, agua y disolventes alcohólicos. Los ejemplos no limitantes de los disolventes alcohólicos incluyen etanol, butanol terciario y etilenglicol. Otros disolventes alcohólicos son conocidos por los expertos en la materia. En ciertas realizaciones, el disolvente de la Etapa B comprende un disolvente aromático y un disolvente alcohólico. En una realización preferida, el disolvente de la Etapa B comprende tolueno y etanol. En ciertas realizaciones, el disolvente de la Etapa C comprende un disolvente etéreo. En una realización preferida, el disolvente de la Etapa C comprende tetrahidrofurano. En ciertas realizaciones, el disolvente de la Etapa D comprende un disolvente etéreo y agua. En una realización preferida, el disolvente de la Etapa D comprende tetrahidrofurano y agua.

De acuerdo con la presente invención, la base de la Etapa A es una base fuerte. Las bases fuertes incluyen las bases conjugadas de hidrocarburos, amoniaco, aminas y dihidrógeno. Los ejemplos no limitantes de las bases fuertes incluyen n-butil-litio, n-hexil-litio, hidruro de sodio y diisopropilamida de litio. Otras bases fuertes se conocen por los expertos en la materia. En ciertas realizaciones, la base de la Etapa A es diisopropilamida de litio. Los métodos para la preparación de la diisopropilamida de litio son conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Smith, A. P.; Lamba, J. J. S.; Fraser, C. L., Org. Syn. Col. Volumen 10: 107, (2004)). En una realización, la diisopropilamida de litio se prepara mediante la desprotonación de la isopropil-amina con una base de alquil-litio, tal como n-butil-litio, n-hexil-litio o n-octil-litio. La seguridad y las consideraciones económicas pueden tener influencia sobre la selección de los reactivos usados para la preparación de la diisopropilamida de litio (véase, por ejemplo, Capítulo 3: Reagent Selection, en "Practical Process Research and Development", Academic Press, 2000). En una realización, la diisopropilamida de litio se prepara mediante la desprotonación de la diisopropilamina con n-hexil-litio. Un experto en la materia entendería que las soluciones de diisopropilamida de litio en ciertos disolventes, tales como tetrahidrofurano, se deben mantener a temperaturas iguales o menores de 0 °C.

En una realización de los procesos anteriores, la base de la Etapa C es una amina. Los ejemplos no limitantes de las bases de amina incluyen butilamina terciaria, piperidina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno y piridina. Otras bases de amina se conocen por los expertos en la materia. En ciertas realizaciones, la base de la Etapa C es piridina.

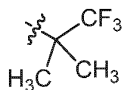
De acuerdo con la presente invención, el agente oxidante de la Etapa B es un reactivo de halógeno electrófilo. Numerosos reactivos de halógeno electrófilos se conocen por el experto en la materia, incluyendo dibromo, diyodo, dicloro, cloruro de sulfurilo, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. En ciertas realizaciones, el agente oxidante de la Etapa B es la N-bromosuccinimida.

En una realización de la presente invención, el agente oxidante de la Etapa B es N-bromosuccinimida y la mezcla posterior se diluye con un agente anti-disolvente. En una realización preferida, el anti-disolvente es acetato de isopropilo.

De acuerdo con la presente invención, X se selecciona del grupo que consiste en haluro, carboxilato y sulfonato. En ciertas realizaciones, X es un haluro. En una realización preferida, X es bromo.

En una realización preferida de los procesos anteriores, el disolvente de la Etapa A comprende tetrahidrofurano, la base de la Etapa A es diisopropilamida de litio, el disolvente de la Etapa B comprende tolueno y etanol, el agente oxidante de la Etapa B es la N-bromosuccinimida, el disolvente de la Etapa C comprende tetrahidrofurano, la base de la Etapa C es piridina y el disolvente de la Etapa D comprende tetrahidrofurano y agua.

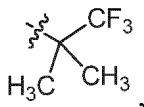
- 5 En diversas realizaciones de los procesos anteriores, R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> cíclico o acíclico, ramificado o lineal, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con deuterio, halógeno, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> ramificado o lineal que está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno. En una realización preferida, R<sub>1</sub> es



- 10 En diferentes realizaciones de los procesos anteriores, R<sub>2</sub> representa (1) hidrógeno, (2) fluoro, cloro, (3) metilo opcionalmente sustituido, en las que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de una o más, preferentemente de uno a tres de los siguientes restos: deuterio, fluoro, cloro, dimetilamino. En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> cíclico o acíclico, ramificado o lineal y halógeno en donde el alquilo está opcionalmente sustituido una o más veces con deuterio, fluoro, cloro y dimetilamino. En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> ramificado o lineal. En una realización preferida, R<sub>2</sub> es metilo.
- 15

- En diversas realizaciones, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, heteroarilo, alcoxi y ariloxi; en los que los restos heteroarilo, alcoxi y ariloxi de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están opcionalmente sustituidas independientemente una o más veces con alquilo, alcoxi, halógeno y nitro. En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es ariloxi y R<sub>4</sub> son ambos heteroarilo. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es ariloxi y R<sub>4</sub> es halógeno. En una realización preferida, R<sub>3</sub> es fenoxi y R<sub>4</sub> es cloro.
- 20

En una realización preferida de los procesos anteriores, R<sub>1</sub> es



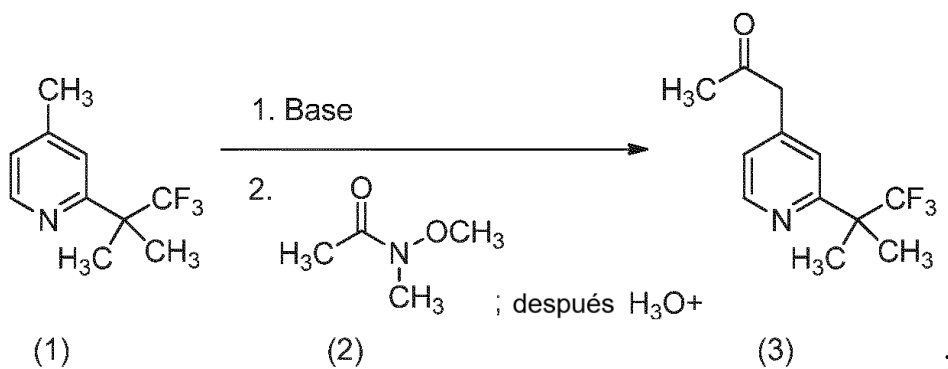
R<sub>2</sub> es metilo, R<sub>3</sub> es fenoxi, R<sub>4</sub> es cloro y X es bromo.

- 25 En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se pone primero en contacto con el compuesto de fórmula (II) en una mezcla de reacción que comprende una base y un disolvente y en segundo lugar se pone en contacto opcionalmente con una mezcla de reacción que comprende un ácido o una base acuosos, dando como resultado que el pH de la fase acuosa esté dentro del intervalo de 2 < pH < 4, preferentemente un pH de 3. Preferentemente, la base es diisopropilamida de litio y el primer disolvente es THF, en la que la mezcla de reacción se mantiene de tal manera que la temperatura interna permanezca en menos de -5 °C, preferentemente en -15 °C. Preferentemente, el pH de la fase acuosa se ajusta a un pH de 3 con una mezcla de reacción que comprende ácido sulfúrico, agua y tolueno.
- 30

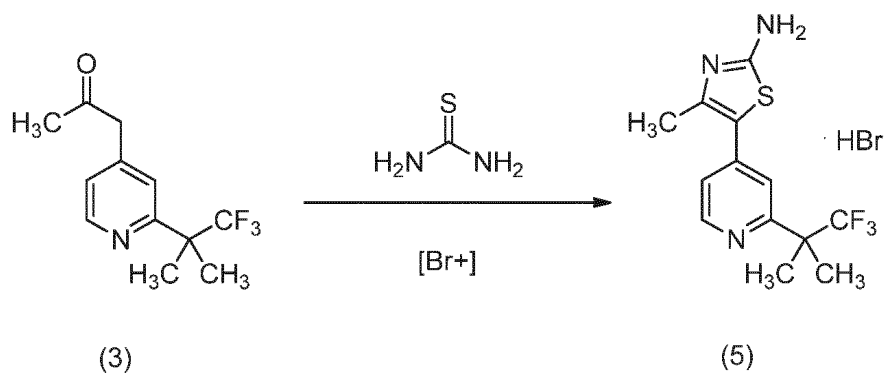
- En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (VIII) se pone en contacto con el compuesto de fórmula (IX) en una mezcla de reacción que comprende un primer disolvente, de tal manera que se forma el compuesto de fórmula (X). Después se añade un disolvente aromático a la mezcla, seguido de la retirada del primer disolvente mediante destilación, dando como resultado la precipitación del compuesto de fórmula (X). Preferentemente, el disolvente aromático es tolueno.
- 35

En otro aspecto de la presente invención, en el presente documento se proporciona un proceso para la elaboración del compuesto de fórmula (10), que comprende las siguientes Etapas:

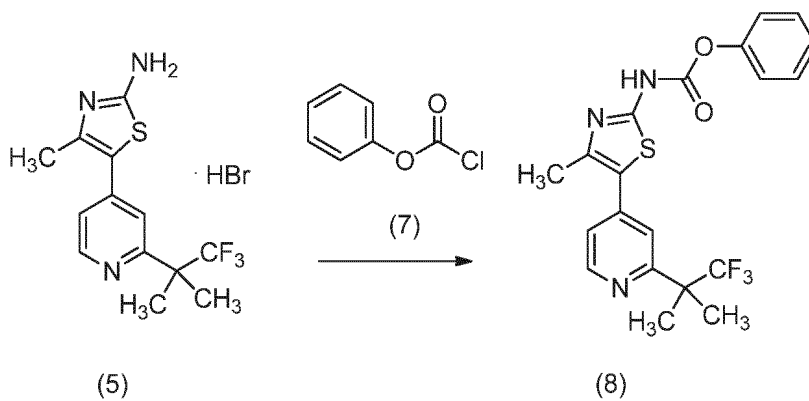
- 40 Etapa A: Poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con un disolvente y una base y poner en contacto la mezcla resultante con el compuesto de fórmula (2), de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (3):



Etapa B: Poner en contacto el compuesto de fórmula (3) con tiourea, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un agente oxidante [Br<sup>+</sup>], de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (5):



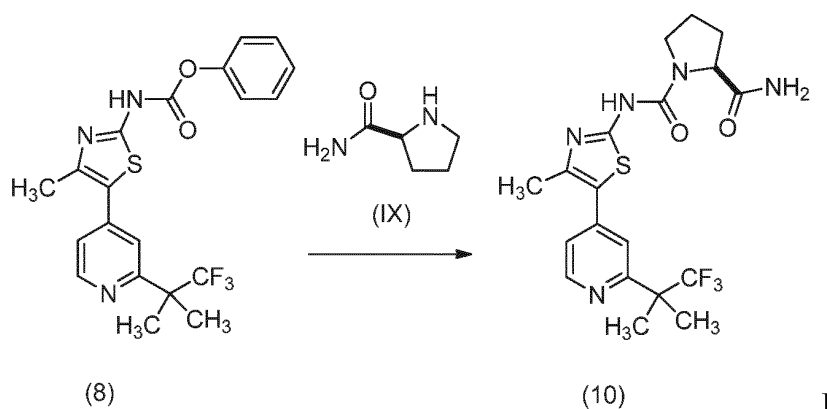
5 Etapa C: Poner en contacto el compuesto de fórmula (5) con el compuesto de fórmula (7), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y una base, de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (8):



y

10 Etapa D: Poner en contacto el compuesto de fórmula (8) con el compuesto de fórmula (IX), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente, de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (10):





De acuerdo con este aspecto de la presente invención, el disolvente de la Etapa A comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes apróticos polares y disolventes etéreos. Numerosos ejemplos de estos disolventes son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes de los disolventes aromáticos incluyen benceno, tolueno, xilenos, nitrobenzono, anisol, etilbenceno y piridina. Los ejemplos no limitantes de los disolventes alifáticos incluyen éter de petróleo, ligroína, n-hexano, ciclohexano y heptano. Los ejemplos no limitantes de los disolventes halogenados incluyen cloroformo, clorobenceno y perfluorohexano. Los ejemplos no limitantes de los disolventes apróticos polares incluyen sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y N-metil-pirrolidona. Los ejemplos no limitantes de los disolventes etéreos incluyen éter de dietilo, metil-terbutil-éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano y dimetoxietano. En ciertas realizaciones, el disolvente de la Etapa A es un disolvente orgánico aprótico. En las realizaciones preferidas, el disolvente de la Etapa A comprende tetrahidrofurano.

De acuerdo con este aspecto de la presente invención, el disolvente de las Etapas B, C y D comprende independientemente uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes etéreos, disolventes apróticos polares, agua y disolventes alcohólicos. Los ejemplos no limitantes de los disolventes alcohólicos incluyen etanol, butanol terciario y etilenglicol. Otros disolventes alcohólicos son conocidos por los expertos en la materia. En ciertas realizaciones, el disolvente de la Etapa B comprende un disolvente aromático y un disolvente alcohólico. En una realización preferida, el disolvente de la Etapa B comprende tolueno y etanol. En ciertas realizaciones, el disolvente de la Etapa C comprende un disolvente etéreo. En una realización preferida, el disolvente de la Etapa C comprende tetrahidrofurano. En ciertas realizaciones, el disolvente de la Etapa D comprende un disolvente etéreo y agua. En una realización preferida, el disolvente de la Etapa D comprende tetrahidrofurano y agua.

De acuerdo con este aspecto de la presente invención, la base de la Etapa A es una base fuerte. Las bases fuertes incluyen las bases conjugadas de hidrocarburos, amoniaco, aminas y dihidrógeno. Los ejemplos no limitantes de las bases fuertes incluyen n-butil-litio, n-hexil-litio, hidruro de sodio y diisopropilamida de litio. Otras bases fuertes se conocen por los expertos en la materia. En ciertas realizaciones, la base de la Etapa A es diisopropilamida de litio. Los métodos para la preparación de la diisopropilamida de litio son conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Smith, A. P.; Lamba, J. J. S.; Fraser, C. L., *Org. Syn. Col. Volumen 10: 107, (2004)*). En una realización, la diisopropilamida de litio se prepara mediante la desprotonación de la isopropil-amina con una base de alquil-litio, tal como n-butil-litio, n-hexil-litio o n-octil-litio. La seguridad y las consideraciones económicas pueden tener influencia sobre la selección de los reactivos usados para la preparación de la diisopropilamida de litio (véase, por ejemplo, Capítulo 3: Reagent Selection, en "Practical Process Research and Development", Academic Press, 2000). En una realización, la diisopropilamida de litio se prepara mediante la desprotonación de la diisopropilamina con n-hexil-litio. Un experto en la materia entendería que las soluciones de diisopropilamida de litio en ciertos disolventes, tales como tetrahidrofurano, se deben mantener a temperaturas iguales o por debajo de 0 °C.

En una realización adicional de los procesos anteriores de la presente invención, la base de la Etapa C es una amina. Los ejemplos no limitantes de las bases de amina incluyen butilamina terciaria, piperidina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno y piridina. Otras bases de amina se conocen por los expertos en la materia. En ciertas realizaciones, la base de la Etapa C es piridina.

En una realización de los procesos anteriores de la presente invención, el agente oxidante de la Etapa B es un reactivo de halógeno electrófilo. Numerosos reactivos de halógeno electrófilos se conocen por el experto en la materia, incluyendo dibromo, diyodo, dicloro, cloruro de sulfurilo, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. En ciertas realizaciones, el agente oxidante de la Etapa B es la N-bromosuccinimida.

En una realización de la presente invención, el agente oxidante de la Etapa B es la N-bromosuccinimida y la mezcla posterior se diluye con un agente anti-disolvente. En una realización preferida, el anti-disolvente es acetato de isopropilo.

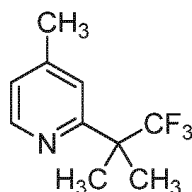
5 En una realización preferida de la síntesis del compuesto de fórmula (10), el disolvente de la Etapa A comprende tetrahidrofurano, la base de la Etapa A es diisopropilamida de litio, el disolvente de la Etapa B comprende tolueno y etanol, el agente oxidante de la Etapa B es N-bromosuccinimida, el disolvente de la Etapa C comprende tetrahidrofurano, la base de la Etapa C es piridina y el disolvente de la Etapa D comprende tetrahidrofurano y agua.

10 En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (1) se pone primero en contacto con el compuesto de fórmula (2) en una mezcla de reacción que comprende una base y un disolvente y en segundo lugar se pone en contacto opcionalmente con una mezcla de reacción que comprende un ácido o una base acuosa, dando como resultado que el pH de la fase acuosa esté dentro del intervalo de  $2 < \text{pH} < 4$ , preferentemente a un pH de 3. Preferentemente, la base es diisopropilamida de litio y el primer disolvente es THF, en el que la mezcla de reacción se mantiene de tal manera que la temperatura interna permanezca en menos de  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente en  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ .  
15 Preferentemente, el pH de la fase acuosa se ajusta a un pH de 3 con una mezcla de reacción que comprende ácido sulfúrico, agua y tolueno.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (5) se pone en contacto con el compuesto de fórmula (7) en una mezcla de reacción que comprende el disolvente de tetrahidrofurano y la base de piridina y después la base de piridina se retira mediante la adición de una solución salina saturada o una solución de sal acuosa (preferentemente, cloruro de sodio). En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (8) se pone en contacto con el compuesto de fórmula (IX) en una mezcla de reacción que comprende un primer disolvente, de tal manera que se forma el compuesto de fórmula (10). Después se añade un disolvente aromático a la mezcla, seguido de la retirada del primer disolvente mediante destilación, dando como resultado la precipitación del compuesto de fórmula (10). Preferentemente, el disolvente aromático es tolueno.

20

En otro aspecto de la invención, en el presente documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (1):  
25



(1)

El compuesto de fórmula (1) es en particular útil como un material de partida o como un intermedio, en la preparación del compuesto de fórmula (10), así como de análogos químicos del compuesto de fórmula (10). El compuesto de fórmula (1) puede sintetizarse de acuerdo con los métodos de preparación estipulados en el Esquema 4 o en el Esquema 5 en el presente documento.  
30

El experto en la materia reconocerá varios parámetros de los procesos anteriores que se pueden variar ventajosamente con el objeto de obtener un resultado deseable. Estos parámetros incluyen, por ejemplo, los métodos y medios de purificación de los componentes de reacción y de los disolventes; el orden de adición de dichos componentes de reacción y disolventes a la mezcla de reacción; la duración de la reacción de dichos componentes de reacción y disolventes; y la temperatura y velocidad de centrifugación, mezcla o agitación de los componentes de reacción y disolventes durante la reacción mencionada.  
35

#### Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "inferior" o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple.  
40

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, preferentemente representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena recta o de cadena ramificada, representa de una manera particularmente preferible, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadena recta o de cadena ramificada; por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal o isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario, pentilo normal, hexilo normal, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, undecilo normal, dodecilo normal,  
45

dándose una preferencia particular a metilo, etilo, propilo normal, isopropilo y butilo normal e isobutilo. Alquilo puede estar no sustituido o sustituido. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, deuterio, hidroxilo, alcoxi, halógeno y amino. Un ejemplo de un alquilo sustituido es trifluoro-metilo. Cicloalquilo también puede ser un sustituyente para alquilo. Un ejemplo de este caso es la fracción de (alquil)-ciclopropilo o alcanodiilciclopropilo, por ejemplo,  $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> es preferentemente alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, preferentemente desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4 átomos de carbono y es lineal o ramificado; preferentemente, alquilo inferior es butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal como propilo normal o isopropilo, etilo, o preferentemente metilo.

Cada parte de alquilo de otros grupos como "alcoxi", "alcoxi-alquilo", "alcoxi-carbonilo", "alcoxi-carbonil-alquilo", "alquil-sulfonilo", "alquil-sulfoxilo", "alquil-amino", "halo-alquilo", tendrán el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada

Como se usa en el presente documento, el término "alcanodiilo" se refiere a un grupo alcanodiilo de cadena recta o de cadena ramificada enlazado por dos átomos de carbono diferentes a la fracción, preferentemente representa un alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> de cadena recta o de cadena ramificada, representa de una manera particularmente preferible, un alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena recta o de cadena ramificada; por ejemplo, metanodiilo ( $-\text{CH}_2-$ ), 1,2-etanodiilo ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1,1-etanodiilo ( $(-\text{CH}(\text{CH}_3)-)$ ), 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodiilo y 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodiilo, dándose una preferencia particular a metanodiilo, 1,1-etanodiilo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico, policíclico fusionado, o espiro-cíclico, saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 12 átomos del anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos cicloalquilo incluyen las siguientes fracciones: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido; los sustituyentes ejemplares se proporcionan en la definición para alquilo y también incluyen al alquilo mismo (por ejemplo, metilo). Una fracción como  $-(\text{CH}_3)$ -ciclopropilo se considera como cicloalquilo sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo homocíclico aromático (es decir, solamente tiene carbono como los átomos formadores del anillo) con 6 o más átomos de carbono; arilo es preferentemente una fracción aromática con 6 a 14 átomos de carbono del anillo, más preferiblemente con 6 a 10 átomos de carbono del anillo, tal como fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. Arilo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más, preferentemente hasta tres, más preferentemente hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en heterocíclico no sustituido o sustituido como se describe más adelante, en especial pirrolidinilo, tal como pirrolidino, oxo-pirrolidinilo, tal como oxo-pirrolidino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-pirrolidinilo, 2,5-di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-pirrolidinilo, tal como 2,5-di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-pirrolidino, tetrahidro-furanilo, tiofenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-pirazolidinilo, piridinilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-piperidinilo, piperidino, piperidino sustituido por amino, o N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, fenilo, alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> y/o fenil-alquilo inferior]-amino, piperidinilo no sustituido o sustituido por N-alquilo inferior enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo, piperazino, alquilo inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino o S,S-dioxo-tiomorfolino; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, N-alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> -amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, N-alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> -sulfonil-amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, carbamoil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, [N-mono- o N,N-di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-carbamoil]-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-sulfinil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-sulfonil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo, naftilo, mono- a tri-[alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halógeno y/o ciano]-fenilo o mono- a tri-[alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halógeno y/o ciano]-naftilo; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, mono- a tri-[alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> y/o hidroxil]-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alcoxi inferior-alcoxi inferior, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, fenoxi, naftiloxilo, fenil- o naftil-alcoxi inferior; amino-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, naftoiloxilo, formilo (CHO), amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-amino, alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> -amino, alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> -sulfonil-amino, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, fenil- o naftil-alcoxi inferior-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo; alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, tal como acetilo, benzoílo, naftoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- o N,N-di-sustituido, tal como carbamoílo N-mono- o N,N-di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir de alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior e hidroxil-alquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo inferior, tiofenilo o tionaftilo, fenil- o naftil-tioalquilo inferior, alquilo inferior-tiofenilo, alquilo inferior-tionaftilo, halo-alquilo inferior-mercapto, sulfo ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), alcano inferior-sulfonilo, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquilo inferior-sulfonilo, alquil-fenil-sulfonilo, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como trifluoro-metan-sulfonilo; sulfonamido, benzo-sulfonamido, azido, azido-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, en especial azido-metilo, alcano C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> -sulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-sulfamoílo, morfolino-sulfonilo, tiomorfolino-sulfonilo, ciano y nitro; en donde cada fenilo o naftilo (también en fenoxi o naftoxilo) mencionado anteriormente como sustituyente o parte de un sustituyente de alquilo sustituido (o también de arilo sustituido, heterocíclico, etc. mencionados en el presente documento) está él mismo no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres, preferentemente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, halo-alquilo inferior, tal como trifluoro-metilo, hidroxilo, alcoxi inferior, azido, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior y/o alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-amino, nitro, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo, ciano y/o sulfamoílo.

El término "ariloxi" se refiere a una fracción que comprende un átomo de oxígeno que está sustituido con un grupo arilo, como se define anteriormente.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que, cuando menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzo-tienilo, benzo-furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolina. Como con la definición de heterociclo más adelante, también se entiende que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contenga nitrógeno. En los casos en donde el sustituyente de heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es por medio del anillo aromático o por medio del anillo que contiene heteroátomo, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un radical heterocíclico que está insaturado (= que lleva el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en el(los) anillo(s)), saturado o parcialmente saturado y es preferentemente un anillo monocíclico, o en un aspecto más amplio de la invención, bicíclico, tricíclico o espirocíclico; y tiene de 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16, más preferiblemente de 5 a 10 y de una manera muy preferible 5 o 6 átomos del anillo; en donde uno o más, preferentemente de uno a cuatro, en especial uno o dos átomos del anillo son un heteroátomo (siendo los átomos del anillo restantes, por consiguiente, de carbono). El anillo de enlace (es decir, el anillo que se conecta a la molécula) preferentemente tiene de 4 a 12, en especial de 5 a 7 átomos del anillo. El término heterociclilo también incluye heteroarilo. El radical heterocíclico (heterociclilo) puede estar no sustituido o sustituido por uno o más, en especial por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo sustituido y/o a partir de uno o más de los siguientes sustituyentes: oxo (=O), tiocarbonilo (=S), imino (=NH), imino-alquilo inferior. Además, heterociclilo es en especial un radical de heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en oxiranilo, azirínilo, aziridinilo, 1,2-oxatolanilo, tienilo (= tiofenilo), furanilo, tetrahydro-furilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzo-furanilo, benzo-furanilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizínilo, azepanilo, diazepanilo, en especial 1,4-diazepanilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydro-quinolilo, tetrahydro-isoquinolilo, decahidro-quinolilo, octahidro-isoquinolilo, benzo-furanilo, dibenzo-furanilo, benzo-tiofenilo, dibenzo-tiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo, cromanilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, estando cada uno de estos radicales no sustituido o sustituido por uno o más, preferentemente hasta tres sustituyentes seleccionados de aquéllos mencionados anteriormente para arilo sustituido y/o a partir de uno o más de los siguientes sustituyentes: oxo (=O), tiocarbonilo (=S), imino (=NH), imino-alquilo inferior.

El término "heteroátomos" son los átomos diferentes de carbono e hidrógeno, preferentemente nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno.

Más aún, los grupos alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi y heteroarilo descritos anteriormente pueden estar "no sustituidos" o "sustituidos". El término "sustituido" pretende describir las fracciones que tienen sustituyentes reemplazando a hidrógeno sobre uno o más átomos, por ejemplo, C, O o N, de una molécula. Estos sustituyentes pueden incluir independientemente, por ejemplo, uno o más de los siguientes: grupo alquilo de cadena recta o ramificada (preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cicloalquilo (preferentemente C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tioalquilo (preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (preferentemente C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (preferentemente C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), heterocíclico, carbocíclico, arilo (por ejemplo, fenilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxi-alquilo (por ejemplo, feniloxi-alquilo), aril-acetamidoilo, alquil-arilo, hetero-aralquilo, alquil-carbonilo y aril-carbonilo u otro grupo acilo, heteroaril-carbonilo, o heteroarilo, (CR'R'')<sub>0-3</sub>NR'R'' (por ejemplo, -NH<sub>2</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CN (por ejemplo, -CN), -NO<sub>2</sub>, halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br, o -I), (CR'R'')<sub>0-3</sub>C(halógeno)<sub>3</sub> (por ejemplo, -CF<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CH(halógeno)<sub>2</sub>, (CR'R'')<sub>0-3</sub>CH<sub>2</sub>(halógeno), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CO NR'R'' (por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>(CNH)NR'R'' (por ejemplo, -CONH<sub>2</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(O)<sub>1-2</sub>NR'R'' (por ejemplo, -SO<sub>2</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CHO, (CR'R'')<sub>0-3</sub>O(CR'R'')<sub>0-3</sub>H, (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(O)<sub>0-3</sub>R' (por ejemplo, -SO<sub>3</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H), (CR'R'')<sub>0-3</sub>O(CR'R'')<sub>0-3</sub>H (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>S(CR'R'')<sub>0-3</sub>H (por ejemplo, -SH y -SCH<sub>3</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>OH (por ejemplo, -OH), (CR'R'')<sub>0-3</sub>COR', (CR'R'')<sub>0-3</sub>(fenilo sustituido o no sustituido), (CR'R'')<sub>0-3</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (CR'R'')<sub>0-3</sub>CO<sub>2</sub>R' (por ejemplo, -CO<sub>2</sub>H), o un grupo (CR' R'')<sub>0-3</sub>OR', o la cadena lateral de cualquier aminoácido que se presente naturalmente; en donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, o arilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro. Los grupos y restos sustituidos con halógeno, tales como alquilo sustituido con halógeno (halo-alquilo) pueden estar mono-, poli- o per-halogenados.

El término "amina" o "amino" se debe entender como se aplica ampliamente tanto a una molécula o una fracción como a un grupo funcional, como se entiende generalmente en este campo y puede ser primaria, secundaria, o terciaria. El término "amina" o "amino" incluye los compuestos en donde un átomo de nitrógeno se enlaza

covalentemente a cuando menos un átomo de carbono, hidrógeno o heteroátomo. Los términos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, "alquil-amino", "aril-amino", "diaril-amino", "alquil-aril-amino", "alquil-amino-arilo", "aril-amino-alquilo", "alcamino-alquilo", "amida", "amido," y "amino-carbonilo." El término "alquil-amino" comprende los grupos y compuestos en donde el átomo de nitrógeno se enlaza a cuando menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquil-amino" incluye los grupos en donde el átomo de nitrógeno se enlaza a cuando menos dos grupos alquilo adicionales. Los términos "aril-amino" y "diaril-amino" incluyen los grupos en donde el átomo de nitrógeno se enlaza a cuando menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "alquil-aril-amino", "alquil-amino-arilo" o "aril-amino-alquilo" se refiere a un grupo amino que se enlaza a cuando menos un grupo alquilo y a cuando menos un grupo arilo. El término "alcamino-alquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenido, o alquinilo enlazado a un átomo de nitrógeno, el cual también se enlaza a un grupo alquilo.

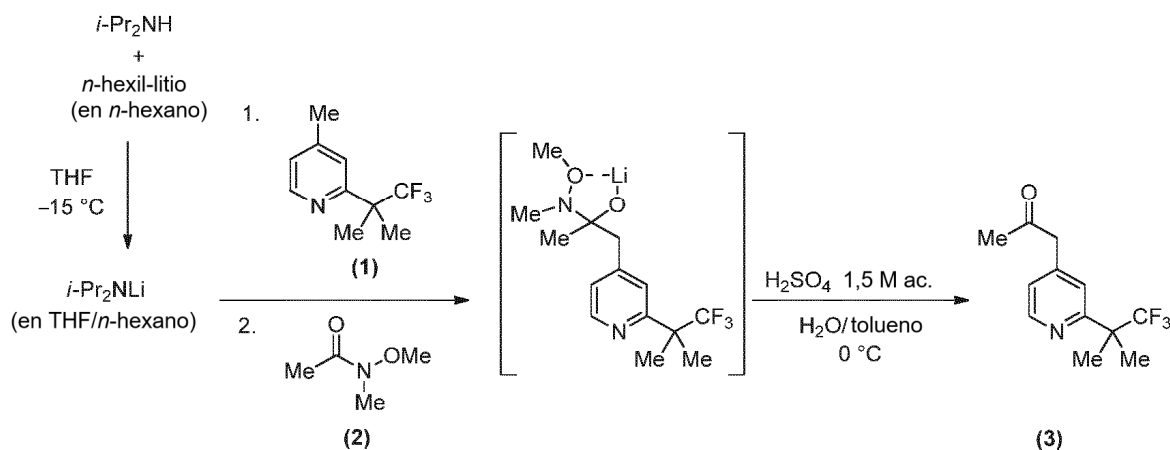
## Ejemplos

### Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan en las figuras y en el texto: THF (tetrahidrofurano); TA (temperatura ambiente); *i*Pr<sub>2</sub>NH (diisopropilamina); *i*Pr<sub>2</sub>NLi (diisopropilamida de litio); LDA (diisopropilamida de litio); H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ácido sulfúrico); H<sub>2</sub>O (agua); IPA (acetato de isopropilo); NaCl (cloruro de sodio); MsCl (cloruro de metansulfonilo); NaH (hidruro de sodio); *n*-BuLi (*n*-butil-litio); SF<sub>4</sub> (tetrafluoruro de azufre); HCl (ácido clorhídrico); HF (ácido fluorhídrico).

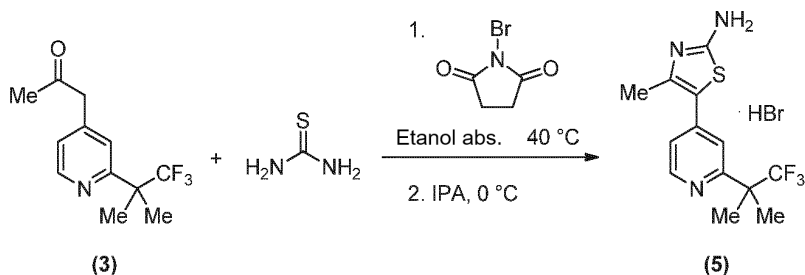
### Procedimientos de Síntesis

#### Esquema 1



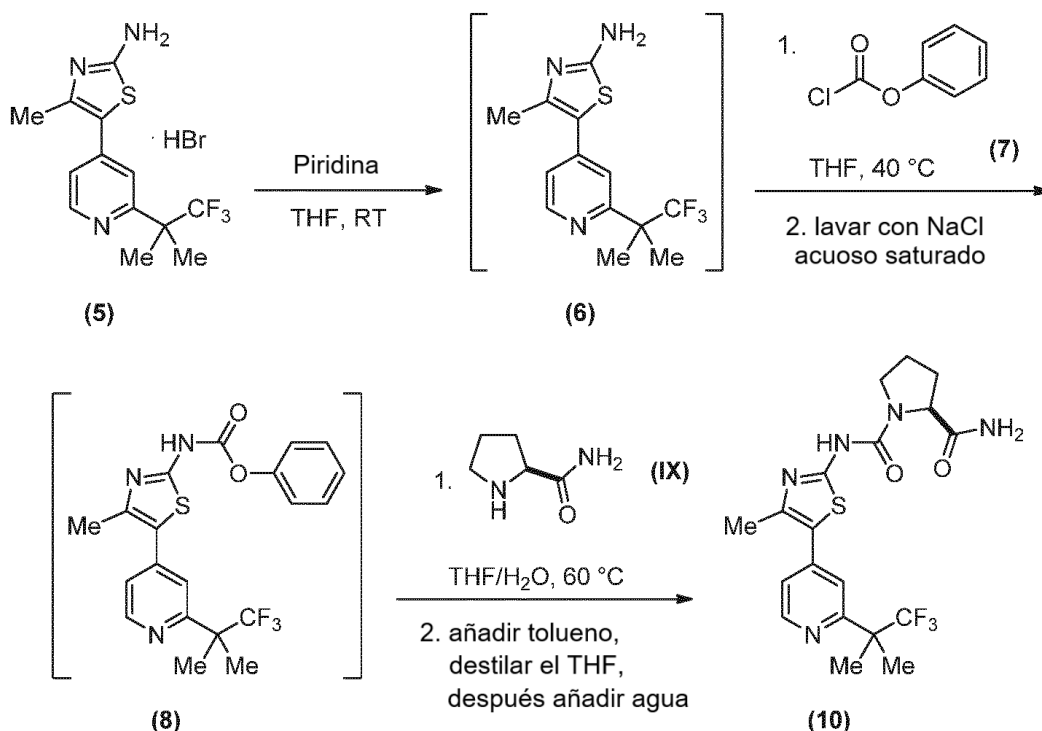
A una solución de 1,5 equiv. de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , recién preparada a partir de *n*-hexil-litio y diisopropilamina, se le añadió una solución de 1,0 equiv. del bloque de construcción **(1)** en tetrahidrofurano durante 30 minutos. La solución color marrón profundo-rojo resultante se agitó después a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución de 1,15 equiv. de amida de Weinreb **(2)** en tetrahidrofurano durante 30 minutos y la reacción se agitó a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora antes de transferirse a una mezcla de ácido sulfúrico acuoso 1,5 molar y tolueno a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se tuvo cuidado de que la capa acuosa permaneciera a  $2 < \text{pH} < 4$ , preferentemente a un pH de 3. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con agua, después se concentró a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  al vacío hasta aproximadamente el 15 al 20 % de su volumen original, para proporcionar una solución de la cetona bruta **(3)** en tolueno.

#### Esquema 2



5 Una solución de 1,0 equiv. de la cetona bruta **(3)** en tolueno, se diluyó con etanol absoluto a temperatura ambiente y después se añadieron 1,10 equiv. de tiourea. La suspensión amarilla se calentó a 40 °C y se añadieron en porciones aproximadamente 1,01 equiv. de la N-bromosuccinimida sólida durante 30 minutos. Después de la adición completa, la solución roja transparente resultante se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (IPA) y la suspensión fina color amarillo-naranja se enfrió a 0 °C durante 1,5 horas. La filtración sobre un filtro de vidrio sinterizado y el lavado posterior proporcionó el producto de reacción húmedo **(5)**, el cual se secó finalmente a 50°C al vacío.

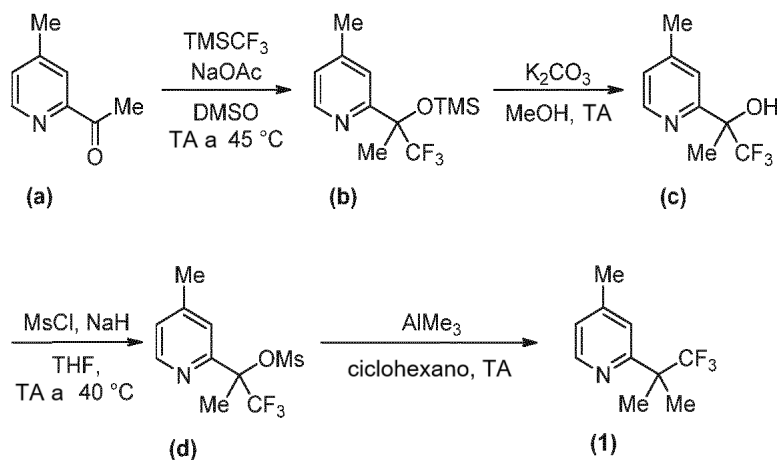
### Esquema 3



10 A una suspensión amarilla de 1,0 equiv. del compuesto **(5)** en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se le añadieron 2,0 equiv. de piridina. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y después se añadió una solución de 1,0 equiv. de cloroformiato de fenilo **(7)** en tetrahidrofurano durante 30 minutos. Después de agitar a 40°C durante 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió una solución acuosa saturada de NaCl y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la separación de fases. La capa orgánica se calentó a 60 °C y después se añadió una solución de 1,0 equiv. de L-prolinamida **(IX)** en agua durante 30 minutos. La reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, después la mezcla de reacción se enfrió a 50°C, luego se añadió tolueno, seguido por la retirada del tetrahidrofurano por medio de destilación al vacío. La suspensión resultante se trató con agua y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos, antes de enfriarse hasta 10°C durante 2 horas. Después de agitar a 10 °C durante otros 30 minutos, la suspensión grisácea se filtró y la torta del filtro se lavó con tolueno y después se secó a 50 °C al vacío, para dar **(10)**.

15

Esquema 4



4-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trimetil-silaniloxi-etil)-piridina (**b**). A una suspensión fina color blanco de acetato de sodio (96,0 g, 117 mmol, 1,0 equiv.) en 1 l de sulfóxido de dimetilo, se le añadió 2-acetil-4-metil-piridina (158 g, 117 mmol, 1,0 equiv.). Después de la dilución con otros 0,5 l de sulfóxido de dimetilo, se añadió trimetil-trifluoro-metil-silano (375 g, 264 mmol, 2,2 equiv.), durante 75 minutos. Durante la adición, el recipiente de reacción se colocó en un baño de enfriamiento a 10°C para mantener la temperatura interna entre 20°C y 25°. La suspensión oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se apagó cuidadosamente mediante la adición de 1,5 l de agua durante 20 minutos. Durante la adición de agua, el recipiente de reacción se colocó en un baño de enfriamiento a -5°C, para mantener la temperatura interna entre 10°C y 25°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, la mezcla se diluyó con 3 l de acetato de etilo y se agitó durante otros 15 minutos. Las fases se separaron y la capa de agua se extrajo con 2 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3 l de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar 346 g (106 %, 88,6 % de área mediante HPLC) del compuesto de trifluoro-metilo (**b**) como un aceite color marrón intensamente oloroso.

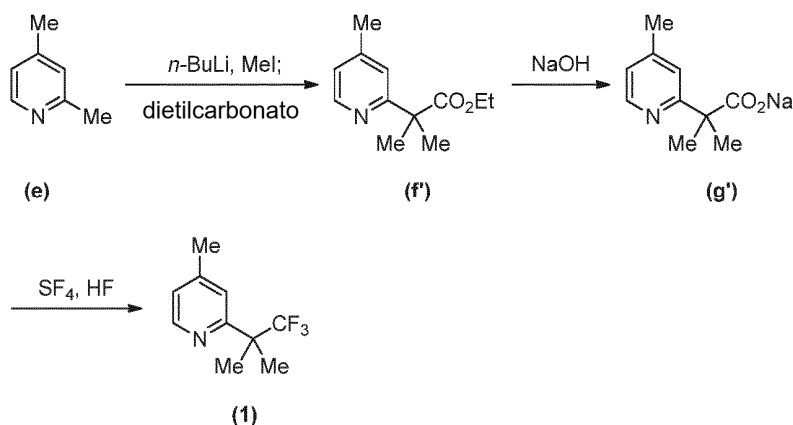
1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ol (**c**). A una solución de 4-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trimetil-silaniloxi-etil)-piridina (**b**) (346 g, 125 mmol, 1,0 equiv.) en 1,5 l de metanol a temperatura ambiente, se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (344 g, 249 mmol, 2,0 equiv.). La suspensión color beige resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró sobre un papel de filtro. El filtrado se concentró al vacío, para dar un residuo sólido intensamente oloroso. El residuo se disolvió en 1 l de acetato de etilo y se lavó con agua (1 l, 2 veces). Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub> y de filtrar, la concentración al vacío proporcionó 252 g (98 %) del alcohol (**c**) como un aceite.

Metan-sulfonato de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ilo (**d**). A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 23,4 g, 585 mmol, 1,5 equiv.) en 1 l de tetrahidrofurano a 0°C, se le añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ol (**c**) (80 g, 390 mmol, 1,0 equiv.) en 200 ml de tetrahidrofurano por goteo durante 34 minutos. Se presentó un desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se hizo castaña. La reacción se calentó a 40°C y se agitó a 40°C durante 45 minutos, cuando cesó el desprendimiento de gas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió por goteo una solución de cloruro de metan-sulfonilo (45,6 ml, 585 mmol, 1,5 equiv.) en 50 ml de tetrahidrofurano durante 30 minutos. La temperatura interna se elevó hasta 36°C y la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión color marrón claro. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante la noche. La reacción se apagó cuidadosamente mediante la adición de 750 ml de agua con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla bifásica color marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con 750 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El secado sobre MgSO<sub>4</sub>, la filtración y la concentración al vacío, proporcionaron un sólido color beige. El residuo se volvió a disolver en 300 ml de acetato de etilo, para dar una solución turbia, después se filtró sobre un tapón de gel de sílice (120 g) y se eluyó con 600 ml de acetato de etilo. La concentración al vacío proporcionó un sólido color beige, el cual se volvió a disolver en 400 ml de heptano y 150 ml de acetato de etilo a reflujo. Después de la filtración caliente sobre un embudo de fritada, el producto se cristalizó a 0°C. Los cristales se recolectaron mediante filtración, se lavaron con heptano frío/acetato de etilo, 8:3 (80 ml, 2 veces) y se secaron (50°C, 10 mbar) durante la noche, para dar 94,0 g (85 %) del mesilato (**d**) como cristales blancos.

4-metil-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-il)-piridina (**1**). A una suspensión del metan-sulfonato de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ilo (**d**) (5,68 g, 20,1 mmol, 1,0 equiv.) en 60 ml ciclohexano a 10°C, se le añadió AlMe<sub>3</sub> en hexano (2,0 M, 15,0 ml, 30 mmol, 23,0 equiv.) por goteo durante 15 minutos. La reacción se calentó a temperatura

ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se apagó mediante su adición cuidadosa a 100 ml de agua a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la filtración sobre un tapón de Cellflock y de la elución con acetato de etilo, las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, de la filtración y concentración al vacío, se proporcionó un aceite ligeramente castaño, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/terbutil-metil-éter (TBME), 9:1), para proporcionar 1,15 g (28 %) del compuesto deseado **(1)** como un aceite incoloro.

Esquema 5

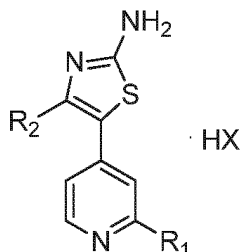


A una solución de *n*-butil-litio (2,04 equiv.) en 2-metil-tetrahidrofurano a un máximo de -40°C, se le añadió una solución de 2,4-dimetil-piridina (**(e)**) (2,02 equiv.) en 2-metil-tetrahidrofurano durante 60 minutos, manteniendo la temperatura debajo de -30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a un máximo de -30°C. Se añadió una solución de carbonato de dietilo (1,00 equiv.) en 2-metil-tetrahidrofurano durante 60 minutos, manteniendo la temperatura debajo de -30°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Después de enfriar a 0°C, se cargó yoduro de metilo (2,15 equiv.) durante 40 minutos, manteniendo la temperatura debajo de 25°C. La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió HCl 1M y el pH se ajustó hasta un valor de pH de 8 a 9. Después de agitar durante 15 minutos, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. La destilación a 35°C al vacío proporcionó después el éster dimetilado crudo **(f')**. El éster **(f')** se añadió posteriormente a una solución de hidróxido de sodio (1,05 equiv.) en etanol a 78°C durante 2 horas. Se añadió más etanol y la reacción se agitó a 78°C durante 10 horas. El volumen se redujo hasta aproximadamente el 50 % mediante destilación bajo una presión normal. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió terbutil-metil-éter y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La filtración se llevó a cabo después de enfriar a 5-10°C y la torta del filtro se lavó con dicloro-metano. El producto húmedo se secó a 60-70°C al vacío, para dar el carboxilato de sodio **(g')**. El compuesto **(g')** se hizo reaccionar con tetrafluoruro de azufre y ácido fluorhídrico, para proporcionar el compuesto **(1)**.



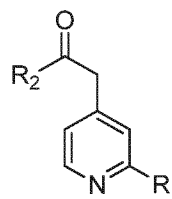
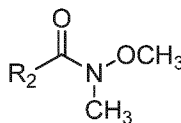
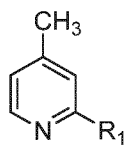
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (V):



que comprende las siguientes Etapas:

5 Etapa A: poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un disolvente y una base y poner en contacto la mezcla resultante con un compuesto de fórmula (II), de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (III):



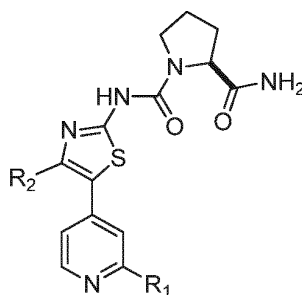
Etapa B: poner en contacto un compuesto de fórmula (III) con tiourea, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un agente oxidante, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (V);

10 en el que R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> cíclico o acíclico, ramificado o lineal, que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con deuterio, halógeno, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; y

en el que R<sub>2</sub> se selecciona de (1) hidrógeno, (2) fluoro, cloro, (3) metilo opcionalmente sustituido, en el que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de uno o más, preferentemente de uno a tres de los siguientes restos: deuterio, fluoro, cloro, dimetilamino; y

15 en el que X se selecciona del grupo que consiste en haluro, carboxilato y sulfonato.

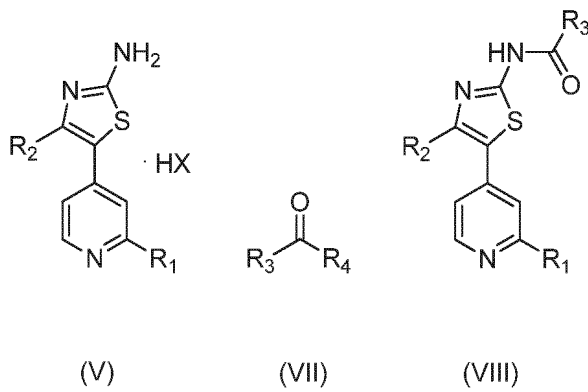
2. Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (X):



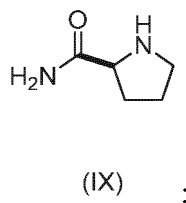
que comprende

un compuesto de fórmula (V) de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1 y que comprende además las siguientes etapas:

- 5 Etapa C: poner en contacto un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y una base, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (VIII):



Etapa D: poner en contacto un compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (IX), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente, de tal manera que se produce un compuesto de fórmula (X):



- 10 en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X son como se definen en la reivindicación 1;

en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, heteroarilo, alcoxi y ariloxi;

en el que los restos heteroarilo, alcoxi y ariloxi de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están opcionalmente sustituidas independientemente una o más veces con alquilo, alcoxi, halógeno y nitro.

- 15 3. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el disolvente de la Etapa A comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes apróticos polares y disolventes etéreos.

4. El proceso de la reivindicación 3, en el que el disolvente de la Etapa A comprende tetrahidrofurano.

- 20 5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente de las Etapas B, C y D comprende independientemente uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes etéreos, disolventes apróticos polares, agua y disolventes alcohólicos.

6. El proceso de la reivindicación 5,

(i) en el que el disolvente de la Etapa B comprende tolueno y etanol; o

- 25 (ii) en el que el disolvente de la Etapa C comprende tetrahidrofurano, o

• (iii) en el que el disolvente de la Etapa D comprende tetrahidrofurano y agua.

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base de la Etapa A es diisopropilamida de litio.

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base de la Etapa C es una amina.

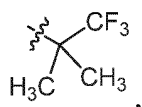
9. El proceso de la reivindicación 8, en el que la base de la Etapa C es piridina.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente oxidante de la Etapa B es un reactivo de halógeno electrófilo.

5 11. El proceso de la reivindicación 10, en el que el agente oxidante de la Etapa B es N-bromosuccinimida.

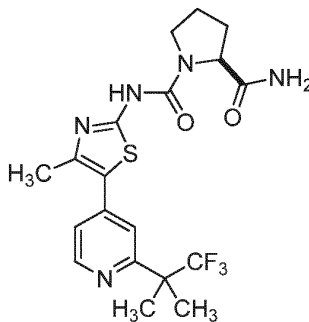
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente de la Etapa A comprende tetrahidrofurano, la base de la Etapa A es diisopropilamida de litio, el disolvente de la Etapa B comprende tolueno y etanol, el agente oxidante de la Etapa B es la N-bromosuccinimida, el disolvente de la Etapa C comprende tetrahidrofurano, la base de la Etapa C es piridina y el disolvente de la Etapa D comprende tetrahidrofurano y agua.

10 13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>1</sub> es



R<sub>2</sub> es metilo, R<sub>3</sub> es fenoxi, R<sub>4</sub> es cloro y X es bromo.

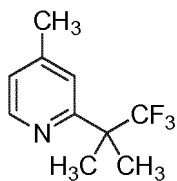
14. Un proceso para la elaboración del compuesto de fórmula (10):



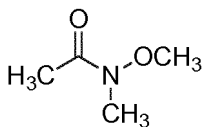
(10)

15 que comprende las siguientes etapas:

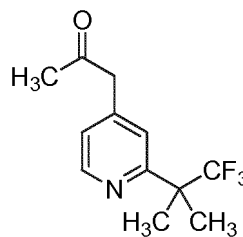
Etapa A: poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con un disolvente y una base y poner en contacto la mezcla resultante con el compuesto de fórmula (2), de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (3):



(1)



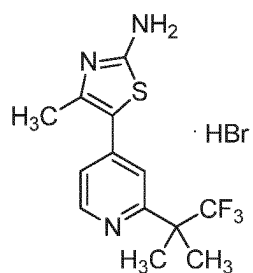
(2)



(3)

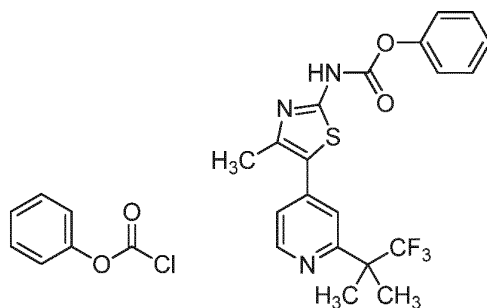
;

20 Etapa B: poner en contacto el compuesto de fórmula (3) con tiourea, en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un agente oxidante, de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (5):



(5) ;

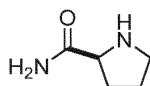
Etapa C: poner en contacto el compuesto de fórmula (5) con el compuesto de fórmula (7), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente y una base, de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (8):



(7) (8) ;

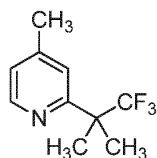
5 y

Etapa D: poner en contacto el compuesto de fórmula (8) con el compuesto de fórmula (IX), en una mezcla de reacción que comprende un disolvente, de tal manera que se produce el compuesto de fórmula (10):



(IX) .

15. El compuesto de acuerdo con la fórmula (1):



(1) .