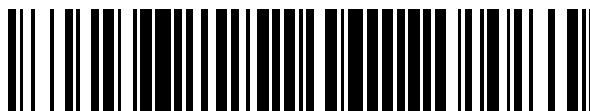


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 437**

51 Int. Cl.:

C07D 417/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2015 PCT/US2015/027647**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15167969**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2015 E 15785376 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3137462**

54 Título: **Procesos y productos intermedios para la preparación de un inhibidor de PDE10**

30 Prioridad:

28.04.2014 US 201461985400 P

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

27.08.2019

73 Titular/es:

**OMEROS CORPORATION (100.0%)
201 Elliott Avenue West
Seattle, WA 98119, US**

72 Inventor/es:

**CUTSHALL, NEIL S.;
GAGE, JENNIFER LYNN;
LITTLE, THOMAS L.;
LUKE, WAYNE DOUGLAS;
BROT, ELISABETH C.A.;
JONAS, MARCO;
MCDERMOTT, MICHAEL JAMES y
REINEKE, KARL E.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 723 437 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procesos y productos intermedios para la preparación de un inhibidor de PDE10

5 La presente solicitud reivindica el beneficio según el Título 35 del Código de EE.UU., § 119(e) de la solicitud de patente provisional de EE.UU. n.º 61/985.400, presentada el 28 de abril de 2014.

Antecedentes

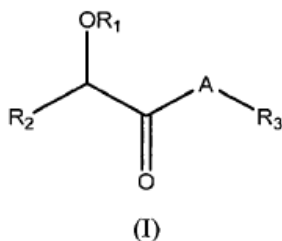
10 Campo técnico

La presente invención se dirige a un proceso mejorado para la preparación de compuestos de Fórmula (I), que son útiles como inhibidores de PDE10. En particular, la presente invención se dirige a un proceso mejorado de preparación de 1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona (Compuesto 1001),
 15 que es útil como inhibidor de PDE10.

Descripción de la técnica relacionada

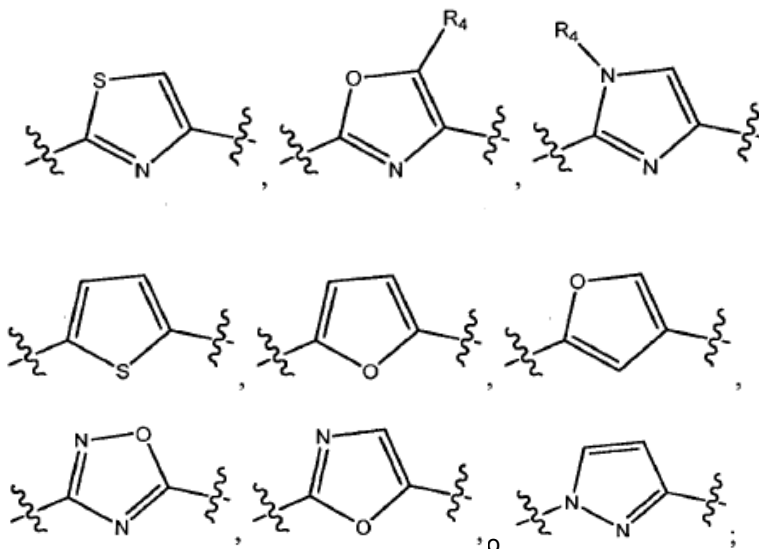
Los compuestos de Fórmula (I) son conocidos, y son inhibidores potentes de PDE10:

20



en los que:

25 A es:



30

R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, -(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ o -(CH₂)_nN(CH₃)₂;

35 R₂ es (i) arilo sustituido o sin sustituir, o (ii) heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R₃ es arilo sustituido o sin sustituir;

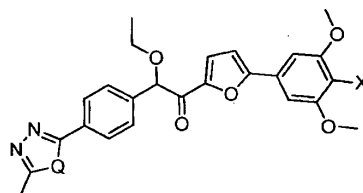
R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

5

Los compuestos de Fórmula (II) son conocidos, y son inhibidores potentes de PDE10:



(II)

10 en los que:

Q es S u O; y

X es Cl o Br.

15

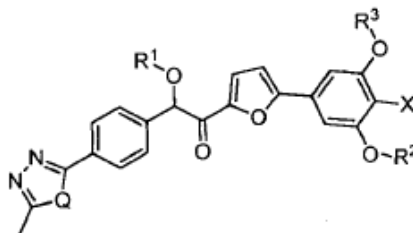
Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), y el Compuesto 1001 se encuentran dentro del alcance de los inhibidores de PDE10 desvelados en la Publicación de Solicitud PCT Internacional n.º WO 2011/112828. El Compuesto 1001 (1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona) se desvela específicamente como el compuesto n.º 65-10; el Compuesto 1002 (1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona) se desvela específicamente como el compuesto n.º 47-1; y el Compuesto 1003 (1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanoico) se desvela específicamente como el compuesto n.º 63-1 en la Solicitud PCT Internacional n.º WO 2011/112828. Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I), Fórmula (II) y los compuestos 1001-1003 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos generales que se encuentran en la Publicación de 25 Solicitud PCT Internacional n.º WO 2011/112828.

Los compuestos de Fórmula (II), y el Compuesto 1001 en particular, tienen una estructura compleja, y su síntesis supone un gran desafío. Los métodos sintéticos conocidos se enfrentan a limitaciones prácticas y no resultan económicos para la producción a gran escala. Existe la necesidad de una fabricación eficiente de los compuestos de 30 Fórmula (II), y del Compuesto 1001 en particular, con un número mínimo de etapas, una buena pureza química y un rendimiento general suficiente. Los métodos conocidos para la producción de los compuestos de Fórmula (II), y del Compuesto 1001 en particular, tienen un rendimiento limitado. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

35 Breve resumen

La presente invención se dirige a un proceso sintético de preparación de compuestos de Fórmula (II), en particular, los Compuestos 1001-1003, usando las etapas sintéticas descritas en el presente documento. La presente invención también se dirige a determinadas etapas individuales de este proceso y a determinados productos intermedios 40 individuales usados en este proceso.

En una realización, se proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (II):



(II)

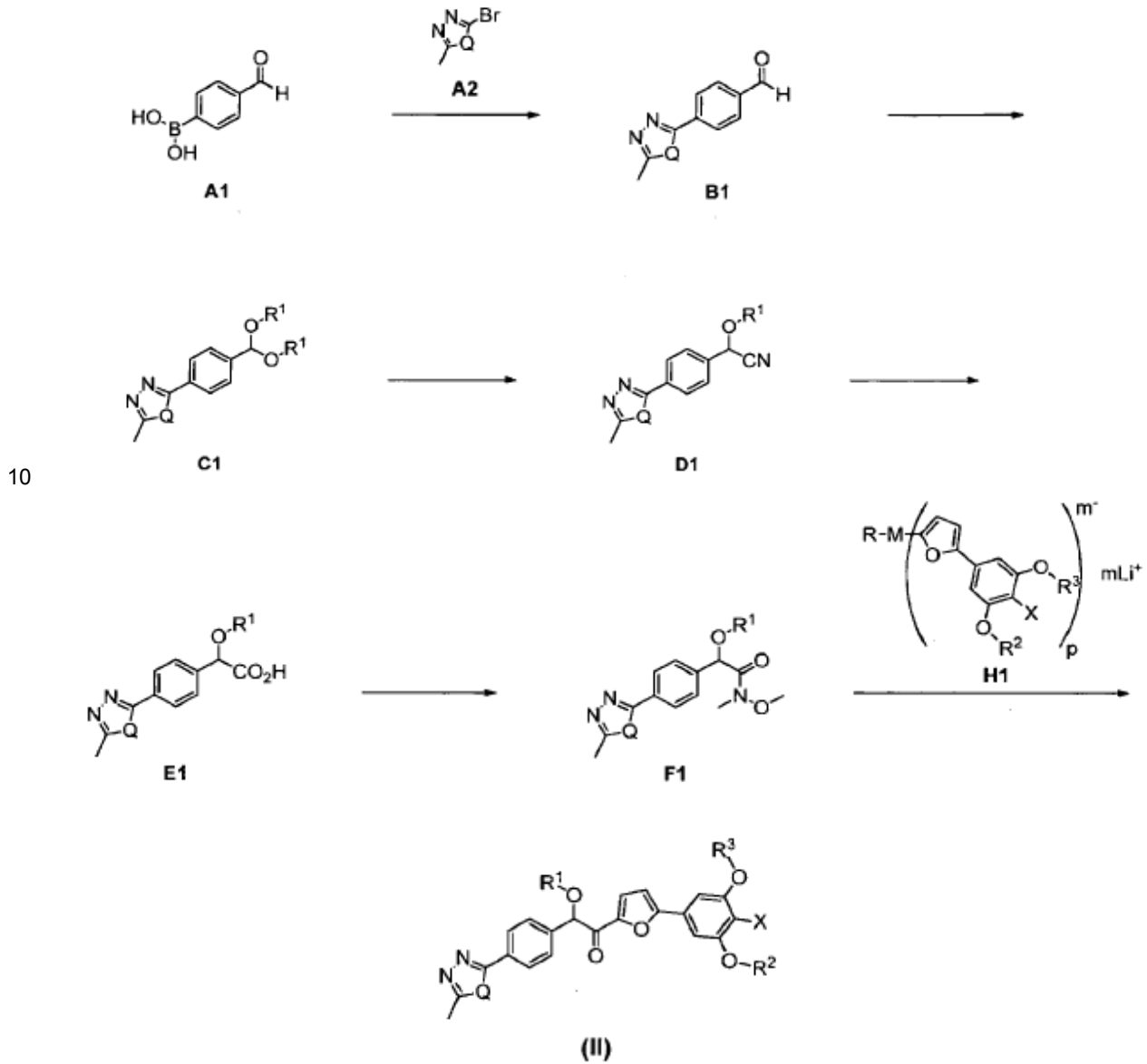
45

en el que

Q es S u O,

5 X es Cl o Br, y

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎, de acuerdo con el siguiente Esquema general (I):



15 proceso que comprende:

15 convertir el ácido borónico A1 en carbaldehído B1 a través de la activación del ácido borónico con un reactivo de activación A2;

20 convertir el carbaldehído B1 en acetal C1 en catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformiato;

convertir el acetal C1 en nitrilo D1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;

hidrolizar D1 con un ácido adecuado, dando el ácido carboxílico E1;

convertir el ácido carboxílico E1 en amida F1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una fuente amina;

5 convertir la amida F1 en un compuesto de Fórmula (II) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tiene la estructura H1,

en la que

10 M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;

R es alquilo C₍₁₋₆₎;

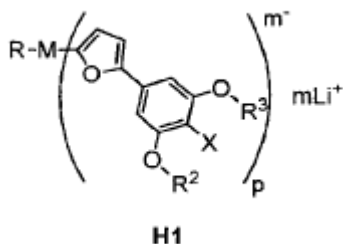
m es 1, 2, 3 o 4;

15

p es 1, 2, 3 o 4; y

opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (II) en una sal.

20 Otro aspecto de la invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula H1:



en la que

25

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,

R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎,

30

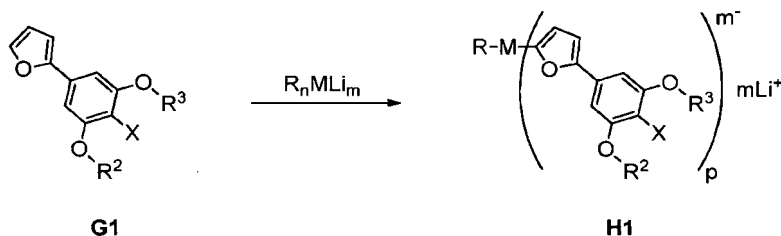
X es Cl o Br,

m es 1, 2, 3 o 4, y

p es 1, 2, 3 o 4;

35

de acuerdo con el siguiente Esquema general (II):



40

proceso que comprende:

preparar, en una solución disolvente, una base de alquilmetal de litio de R_n-Li y un haluro metálico que comprende M,

45

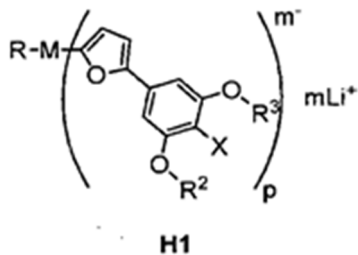
en la que n es 1, 2, 3, 4 o 5; y

preparar un litato de metal mixto H1 a partir de G1 y la base de alquilmetal de litio.

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso de preparación de los Compuestos 1001-1003 o una sal de los mismos de acuerdo con el Esquema general (I) anterior.

Otro aspecto de la invención proporciona nuevos productos intermedios útiles en la producción de compuestos de Fórmula (II) o Compuestos 1001-1003.

10 En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto intermedio que tiene la estructura de Fórmula H1:



15 en el que

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,

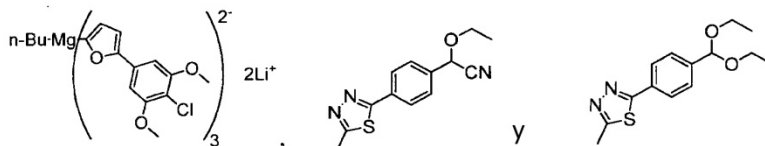
20 R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎,

X es Cl o Br,

m es 1, 2, 3 o 4, y

25 p es 1, 2, 3 o 4.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona uno o más productos intermedios seleccionados entre:



30 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente divulgación detallada.

Descripción detallada

35 Definiciones

Los términos que no se definen específicamente en el presente documento deben recibir los significados que daría un experto en la materia a la luz de la descripción y del contexto. Como se usa a lo largo de la presente solicitud, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

40 "Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

45 "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

50 "Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

5 Alquilo "C₍₁₋₆₎" significa un radical de hidrocarburo alifático, saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-hexilo y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo. Los alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y
10 ciclohexenilo. Los alquilos insaturados contienen al menos un enlace doble o triple entre los átomos de carbono adyacentes (denominados "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente). Los alquenos representativos de cadena lineal y ramificada incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo; si bien los alquinos representativos de cadena lineal y ramificada incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo.

15 "Alquileno C₍₁₋₆₎" o "cadena de alquileno C₍₁₋₆₎" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturada o insaturada (es decir, que contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y que tiene de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno,
20 propinileno, *n*-butinileno. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble y al grupo radical a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Alcoxi C₍₁₋₆₎" se refiere a un radical de fórmula -OR_a, en la que R_a es un radical alquilo según lo definido anteriormente,
25 por ejemplo, metoxi, etoxi.

"Ariilo" significa un radical del sistema de anillo hidrocarbonado que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. El radical ariilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los radicales ariilo incluyen, pero sin
30 limitación, radicales ariilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno.

"Aralquilo C₍₁₋₆₎" significa un radical de fórmula -R_b-R_c donde R_b es una cadena de alquileno como se ha definido
35 anteriormente y R_c es uno o más radicales ariilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarburo estable no aromático monocíclico o policíclico que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tiene de tres a diez átomos de
40 carbono, y que está saturado o insaturado y se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbomilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

45 "Haloalquilo C₍₁₋₆₎" se refiere a un radical alquilo C₍₁₋₆₎, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo.

50 "Heterociclo" o "heterociclilo" significa un anillo monocíclico de 4 a 7 elementos, o bicíclico de 7 a 10 elementos, heterocíclico que está saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores se fusiona con un anillo de benceno. El heterociclo puede estar
55 unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Un heterociclo aromático se denomina en el presente documento "heteroarilo", e incluye (pero sin limitación) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoisoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo y quinazolinilo. Además de los heteroarilos
60 enumerados anteriormente, los heterociclos también incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo. Además, los heterociclos también incluyen benzotiofen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxin-6-ilo, benzo-1,3-dioxol-5-ilo.

El término "sustituido" como se usa en el presente documento (por ejemplo, en el contexto de un heterociclilo sustituido
65 o un ariilo sustituido) significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un sustituyente. Los

"sustituyentes" en el contexto de la presente invención incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, imino, tioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, así como $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aNR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-OR_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-S(=O)_2R_a$, $-OS(=O)_2R_a$, $-S(=O)_2OR_a$, $=NSO_2R_a$ y $-SO_2NR_aR_b$. En lo anterior, R_a y R_b , en el presente contexto, pueden ser iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo. Además, los sustituyentes anteriores pueden estar además sustituidos con uno o más de los sustituyentes anteriores.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar, en general, como ácido libre o base libre. Como alternativa, los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales de adición de ácido o base. Las sales de adición de ácido de los compuestos amino libres de la presente invención se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica, y se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y bencenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Las sales de adición de base incluyen aquellas sales que se forman con el anión carboxilato, e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos, tales como los escogidos entre los metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), así como el ion amonio y sus derivados sustituidos (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio. Por lo tanto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de las fórmulas (I), (II) y (III) pretende abarcar todas y cada una de las formas de sal aceptables.

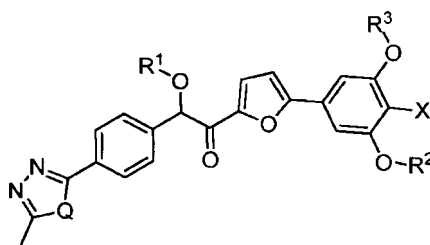
Realizaciones de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se dirige a un proceso sintético de preparación de compuestos de Fórmula (II), en particular, los Compuestos 1001-1003, usando las etapas sintéticas descritas en el presente documento. La presente invención también se dirige a determinadas etapas individuales de este proceso y a determinados productos intermedios individuales usados en este proceso.

En los esquemas sintéticos que se presentan a continuación, a menos que se especifique otra cosa, todos los grupos sustituyentes de las fórmulas químicas tendrán los significados de la Fórmula (II). Los reactantes usados en los siguientes ejemplos pueden obtenerse como se describe en el presente documento o, si no se describen en el presente documento, están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado mediante métodos conocidos en la técnica. Ciertos materiales de partida, por ejemplo, pueden obtenerse mediante los métodos descritos en la Publicación de Solicitud PCT Internacional n.º WO 2011/112828.

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactantes que se usen en particular. A menos que se especifique de otro modo, los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto habitual en la materia. Por lo general, el progreso de la reacción se puede controlar mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), si se desea, y los productos intermedios y productos pueden purificarse mediante cromatografía y/o recristalización o precipitación con o sin tratamiento con carbono.

En una realización, la presente invención se dirige al método sintético de múltiples etapas para preparar compuestos de Fórmula (II) y, en particular, los Compuestos 1001-1003, como se expone en los Esquemas generales (I) y (II). En una realización, se proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (II):



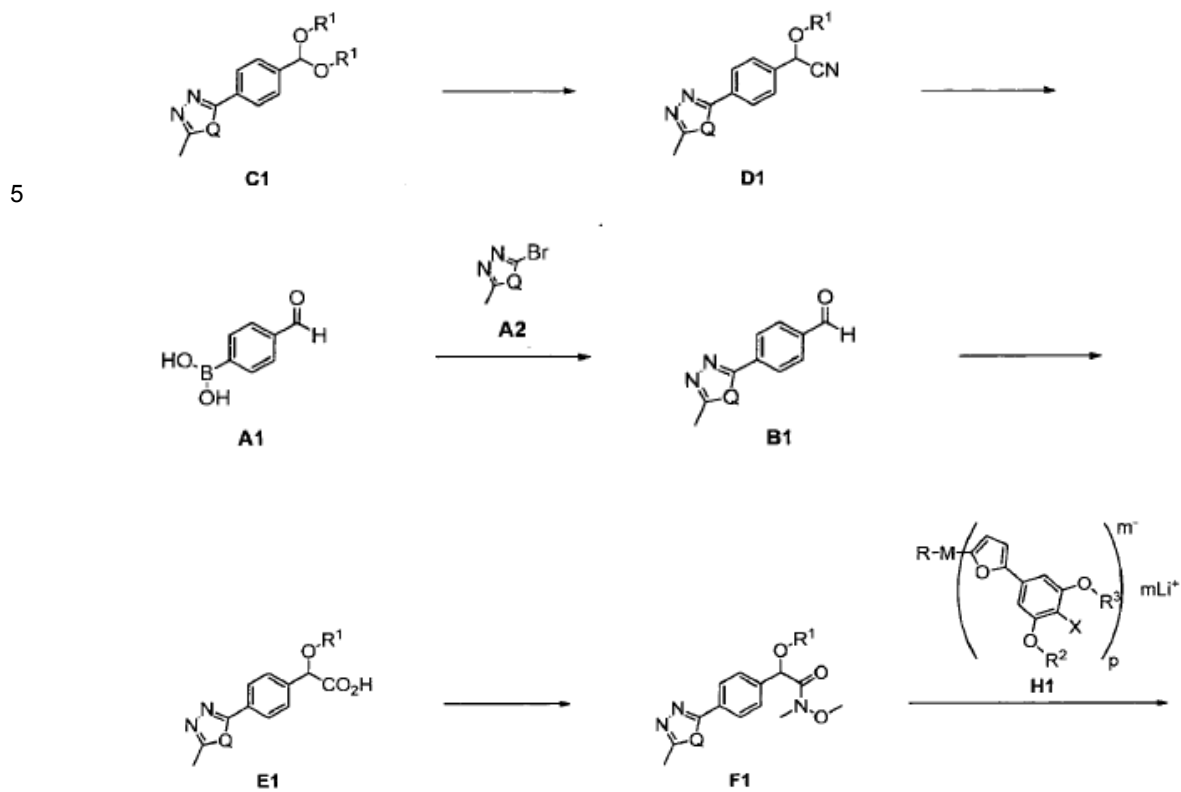
(II)

en el que

Q es S u O,

X es Cl o Br, y

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎, de acuerdo con el siguiente Esquema general (I):



10

(II)

proceso que comprende:

15 convertir el ácido borónico A1 en carbaldehído B1 a través de la activación del ácido borónico con un reactivo de activación A2;

convertir el carbaldehído B1 en acetal C1 en catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformiato;

20 convertir el acetal C1 en nitrilo D1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;

hidrolizar D1 con un ácido adecuado, dando el ácido carboxílico E1;

25 convertir el ácido carboxílico E1 en amida F1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una fuente amina;

convertir la amida F1 en un compuesto de Fórmula (II) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tiene la estructura H1,

en el que

ES 2 723 437 T3

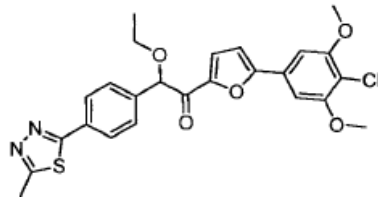
M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;
R es alquilo C₍₁₋₆₎;

5 m es 1, 2, 3 o 4;

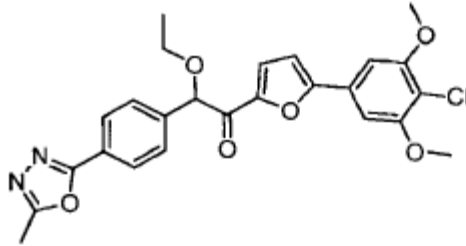
p es 1, 2, 3 o 4; y

opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (II) en una sal.

- 10 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), Q es O.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), Q es S.
- 15 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), X es Cl.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), X es Br.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), M es un metal del Grupo II.
- 20 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), M es Mg.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), R¹ es metilo, etilo o propilo.
- 25 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), R¹ es etilo.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), R² es metilo, etilo o propilo.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), R² es metilo.
- 30 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), R³ es metilo, etilo o propilo.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), R³ es metilo.
- 35 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), R es butilo. En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), el catalizador ácido usado para crear acetal C1 es monohidrato de ácido *para*-toluensulfónico.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), la fuente adecuada de ortoformiato es ortoformiato de trietilo.
- 40 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), el catalizador metálico de la etapa de cianación es una sal de cobalto.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), el catalizador metálico de la etapa de cianación es
- 45 CoCl₂.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), la fuente de cianuro es cianuro de trimetilsililo.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), el ácido adecuado de la etapa de hidrólisis es HCl.
- 50 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), la base adecuada de la etapa de amidación es trietilamina.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), el reactivo de acoplamiento adecuado de la etapa
- 55 de amidación es anhídrido propilfosfónico.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), la fuente de amina es clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina.
- 60 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), el compuesto de Fórmula (II) es:

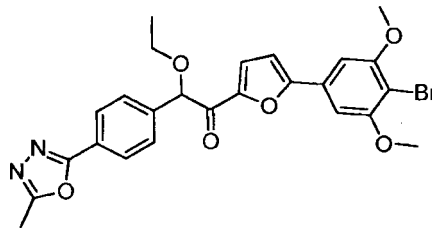


En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), el compuesto de Fórmula (II) es:

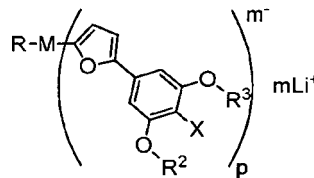


5

En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (I), el compuesto de Fórmula (II) es:



10 En otra realización, se proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula H1:



H1

en el que

15

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,

R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎,

20

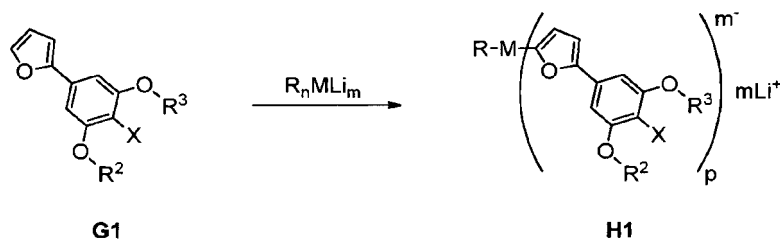
X es Cl o Br,

m es 1, 2, 3 o 4, y

p es 1, 2, 3 o 4;

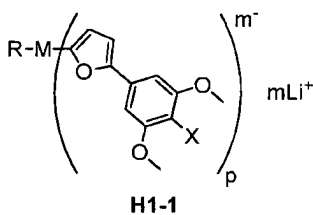
25

de acuerdo con el siguiente Esquema general (II):



proceso que comprende:

- 5 preparar, en una solución disolvente, una base de alquilmetal de litio de R_n-Li y un haluro metálico que comprende M , en la que n es 1, 2, 3, 4 o 5; y
preparar un litato de metal mixto H1 a partir de G1 y la base de alquilmetal de litio.
- 10 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), R^2 es metilo, etilo o propilo.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), R^2 es metilo.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), R^3 es metilo, etilo o propilo.
- 15 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), R^3 es metilo.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), R es butilo.
- 20 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), X es Cl.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), X es Br.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), M es un metal del Grupo (I).
- 25 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), M es un metal del Grupo II.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), M es Mg.
- 30 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), M es Cu.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), M es Zn.
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), la base de alquilmetal de litio es una base de alquilmagnesato de litio.
- 35 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), la base de alquilmetal de litio es Bu_4MgLi_2 .
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), el compuesto de Fórmula H1 es un compuesto de
- 40 Fórmula H1-1:



- 45 en el que
 M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,

R es alquilo C₍₁₋₆₎,

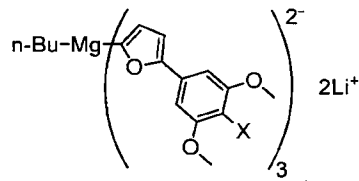
X es Cl o Br,

5

m es 1, 2, 3 o 4, y

p es 1, 2, 3 o 4.

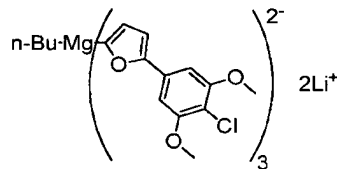
10 En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), el compuesto de Fórmula H1-1 es:



H1-1a

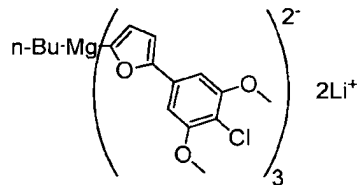
En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), el compuesto de Fórmula H1-1a es:

15



H1-1a-1

En realizaciones adicionales del proceso del Esquema general (II), el compuesto de Fórmula H1-1a es:



H1-1a-1

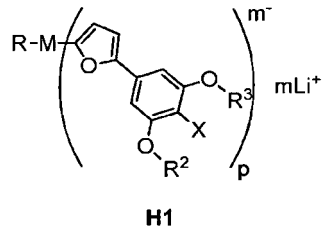
20

Realizaciones adicionales de la invención se dirigen a las etapas individuales de los métodos sintéticos generales de múltiples etapas descritos anteriormente en (I)-(IV) y a los productos intermedios individuales usados en estas etapas. Estos productos intermedios de la presente invención se describen en detalle a continuación. Todos los grupos sustituyentes de los productos intermedios que se describen a continuación son como se han definido en el método de múltiples etapas anterior.

25

Los reactivos de acoplamiento aniónicos preferidos se seleccionan de un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula H1:

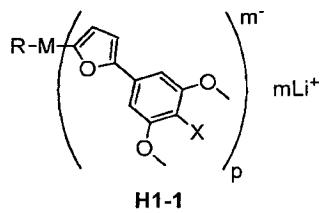
30



en el que

- 5 M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,
 R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎,
 X es Cl o Br,
 10 m es 1, 2, 3 o 4, y
 p es 1, 2, 3 o 4.

15 Los reactivos de acoplamiento aniónicos preferidos se seleccionan de un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula H1-1:

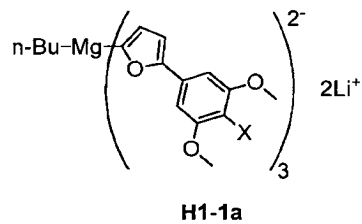


20 en el que

- M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,
 R es alquilo C₍₁₋₆₎,
 25 X es Cl o Br,
 m es 1, 2, 3 o 4, y
 30 p es 1, 2, 3 o 4.

En otra realización, M es Mg.

Los reactivos de acoplamiento aniónicos preferidos se seleccionan de un compuesto que tiene una estructura de
 35 acuerdo con la Fórmula H1-1a:

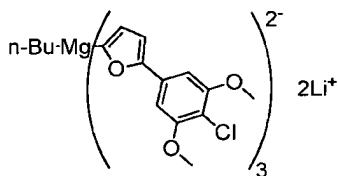


- en la que X es Cl o Br.
 40 En otra realización, X es Cl.

En otra realización, X es Br.

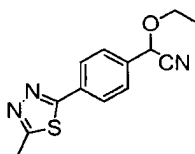
En otra realización, el reactivo de acoplamiento aniónico tiene la siguiente estructura:

5



H1-1a-1

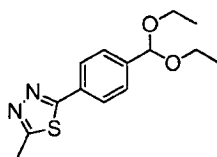
En otra realización, un producto intermedio de nitrilo preferido tiene la siguiente estructura:



D1-1

10

En otra realización más, un producto intermedio de acetal preferido tiene la siguiente estructura:



C1-1

15

Ejemplos

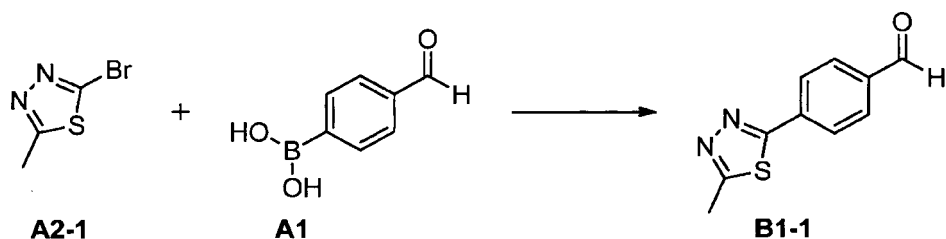
Para que la presente invención se pueda entender de forma más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el fin de ilustrar realizaciones de la presente invención. Los reactantes usados en los siguientes ejemplos pueden obtenerse como se describe en el presente documento o, si no se describen en el presente documento, están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado mediante métodos conocidos en la técnica.

A menos que se especifique de otro modo, los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto habitual en la materia. Por lo general, el progreso de la reacción se puede controlar mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC), si se desea, y los productos intermedios y productos pueden purificarse mediante cromatografía y/o recristalización o precipitación con o sin tratamiento con carbono.

En una realización, la presente invención se dirige al método sintético de múltiples etapas para preparar el Compuesto 1001 como se expone en los Ejemplos 1-8.

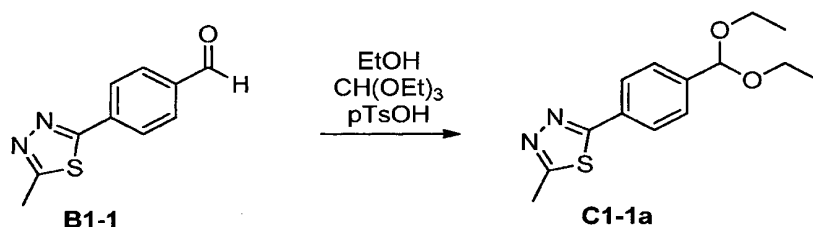
EJEMPLO 1

35



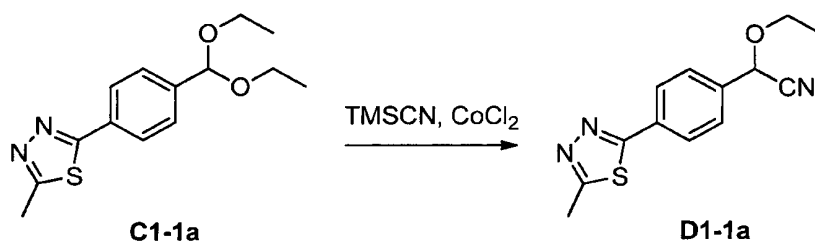
Una mezcla de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol **A2-1** (13,1 g, 73,3 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico **A1** (10,0 g, 66,7 mmol), K_3PO_4 2 M (66,7 ml, 133,4 mmol) en tolueno (150 ml) y etanol (38 ml) se calentó hasta 55 °C bajo nitrógeno, y luego se desgasificó poniéndola alternativamente bajo vacío y nitrógeno tres veces durante varios minutos cada vez. Se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio (1,54 g, 1,33 mmol), y luego se desgasificó la mezcla nuevamente. Tras calentar durante 18 horas a 80 °C y enfriar hasta la temperatura ambiente, se separó la capa acuosa. Se lavó la mezcla con salmuera y se redujo la capa orgánica restante en volumen por destilación. La adición de heptano proporcionó un sólido que se recogió por filtración, dando 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzaldehído **B1-1** en forma de un sólido en un rendimiento del 85 %.

EJEMPLO 2



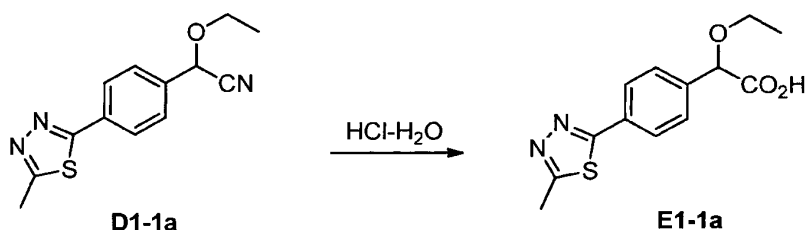
B1-1 (1,05 g, 5,14 mmol), EtOH (10 ml), $CH(OEt)_3$ (1,1 equiv) y monohidrato de ácido *para*-toluensulfónico (5 % en moles) se calentaron a 67 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió, y se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación con diclorometano (20 ml). Se disolvieron los sólidos con más agua y se separaron las capas. La capa orgánica se concentró a presión reducida, dando una mezcla de sólidos y aceite. La mezcla se volvió a disolver en diclorometano (10 ml) y la solución se lavó con agua (5 ml). La eliminación del disolvente dio **C1-1a** (1,29 g, rendimiento del 90 %).

EJEMPLO 3



Se agitó **C1-1a** (145 mg, 0,522 mmol) con TMSCN (100 μ l, 1,5 equiv) y dicloroetano (1 ml), mientras se añadía $COCl_2$ (5 mg). La reacción se calentó a 60 °C durante 3,25 horas. Se añadieron solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml) y diclorometano (5 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se concentró a presión reducida, dando **D1-1a** en forma de un sólido blanquecino (104 mg, rendimiento del 77 %).

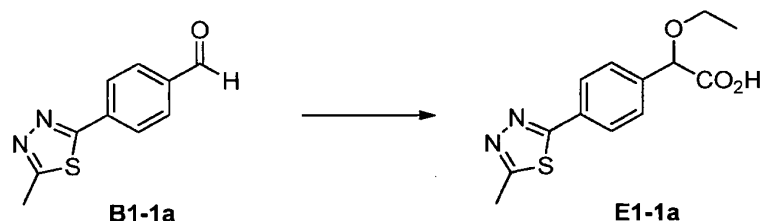
EJEMPLO 4



Se calentó una mezcla de **D1-1a** (1,01 g, 3,90 mmol), 1,2-dicloroetano (5,0 ml), HCl concentrado (2,0 ml) y agua (1,0 ml) a 70 °C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (1 ml). Se separó la fase orgánica y se añadió más agua (5 ml) a la capa acuosa, y luego se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). La primera fase orgánica se combinó con los extractos de diclorometano, y la mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando **E1-1a** en forma de un sólido de color castaño (1,02 g, rendimiento del 94 %).

EJEMPLO 5

10



Como alternativa, las etapas para formar **E1-1a** a partir de **B1-1a** puede realizarse sin el aislamiento de productos intermedios sintéticos purificados.

15

Se cargó a un reactor **B1-1a** (100,4 g, 0,490 mol) con ácido *para*-toluensulfónico (cantidad catalítica) y tolueno a temperatura ambiente. Se cargaron etanol y ortoformiato de trietilo, seguido de un enjuague con tolueno cada vez. El lote se calentó hasta 45 °C. Se añadió más ácido *para*-toluensulfónico (cantidad catalítica) y se siguió calentando durante 2 horas. Se añadió K₂CO₃ anhidro y el lote se concentró parcialmente al vacío. Se añadió tolueno, y el lote se concentró de nuevo parcialmente. El lote se filtró para eliminar los sólidos. El reactor y el filtro se enjuagaron con tolueno.

20

Se cargaron en esta solución CoCl₂ (cantidad catalítica) y TMSCN a 20 °C. El lote se calentó a 75 °C durante la noche. A la mezcla obtenida, se cargó lentamente *tert*-butiléter metílico a 70-80 °C. El lote se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró, y la torta se enjuagó con *tert*-butiléter metílico y agua. La torta húmeda se secó brevemente, produciendo 154,6 g de **D1-1a** en forma de una torta húmeda.

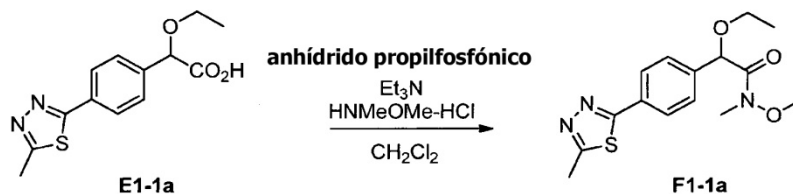
25

La torta húmeda de **D1-1a** se cargó en un reactor seguido de HCl concentrado y agua a 20-25 °C. El lote se calentó a 60 °C durante 3,5 horas. Se añadieron Celite y acetonitrilo, y el lote se filtró sobre carbono G60 Darco y Celite. El filtrado se cargó en el reactor y se calentó hasta 60-70 °C. Se añadió agua lentamente y luego se enfrió hasta 25 °C. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua y se secó, dando 105 g de **E1-1a** (rendimiento del 77 %) en forma de un sólido blanco.

30

EJEMPLO 6

35

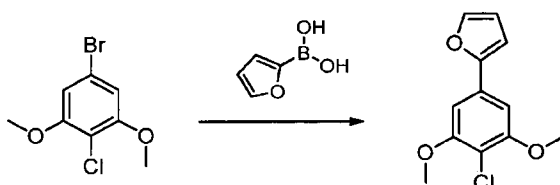


Se cargó en un reactor **E1-1a** (117,2 g, 0,392 mol en forma de hidrato, 6,3 % de agua) con clorhidrato N,0-dimetilhidroxilamina (61,5 g, 1,5 equiv) y diclorometano (936 ml). Se agitó la mezcla formando una suspensión. Se cargó trietilamina (272 ml) lentamente durante 15 minutos, dando lugar a una ligera exotermia. Se cargó anhídrido propilfosfónico (376 g en forma de una solución al 50 % en peso en diclorometano, 1,5 equiv.) lentamente durante

40

1 hora. Se cargó agua (470 ml) durante 10 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio y solución de HCl 1 N. El lote se concentró algo bajo presión reducida. Se añadió acetato de isopropilo y la mezcla se concentró ligeramente de nuevo a presión reducida. Esto se repitió dos veces. La mezcla se calentó, se sembró a 50 °C, se añadió heptano y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de isopropilacetato-heptano. **F1-1a** se obtuvo en un rendimiento del 88 % y pureza del 99 %.

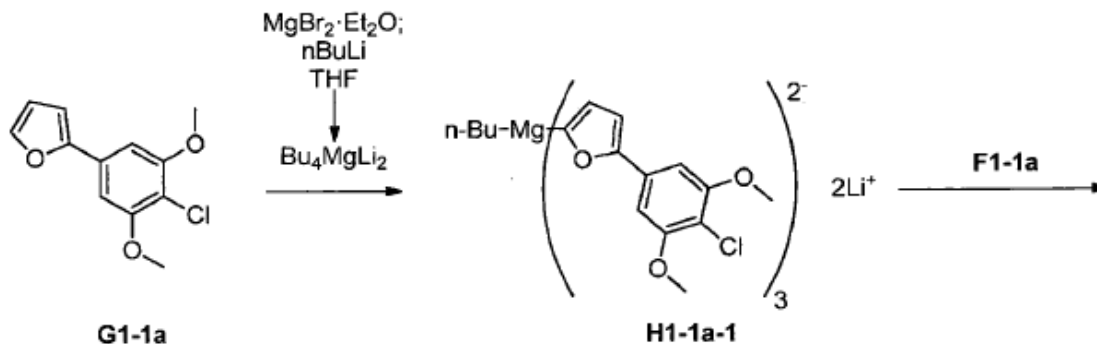
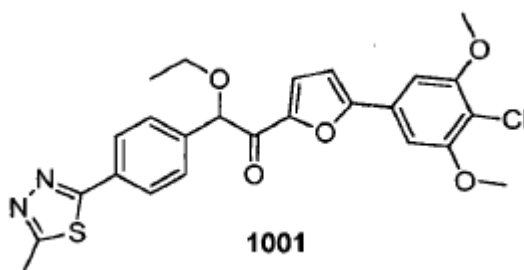
EJEMPLO 7

**G1-1a**

10 El 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furano **G1-1a** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación de Solicitud PCT Internacional n.º WO 2008/040669 de la siguiente manera. A un matraz que contenía 3,5-dimetoxi-4-cloro-bromobenceno (5 g, 20 mmol), ácido 2-furilborónico (2,45 g, 21,9 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (25 ml), se añadió tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se desgasificó colocando, alternativamente, bajo vacío doméstico y nitrógeno tres
15 veces durante varios minutos cada vez. Se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0,46 g, 0,4 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó a 60 °C durante 17 h. Se eliminaron las sustancias volátiles al vacío, luego se añadió metanol (10 ml) y la suspensión se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se recogieron los sólidos. El sólido se suspendió en metanol caliente, luego se filtró y se secó, dando 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furano (3,18 g, rendimiento del 67 %).

20

EJEMPLO 8

**G1-1a****H1-1a-1****F1-1a****1001**

25 Se desgasificaron todos los disolventes rociando con N₂ durante un mínimo de 20 minutos. Se añadió MgBr₂·Et₂O (3,91 g, 15,2 mmol) a tetrahidrofurano (39,0 ml) en un matraz limpio y seco (pequeña exotermia), dando una suspensión después de enfriar hasta la temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla hasta -10 °C y se añadió una solución de *n*-BuLi (16,81 g, solución 2,62 M en hexanos) mediante una jeringa durante 34 minutos. Tras agitar durante
30 1 hora a -10 °C, se añadió una solución de **G1-1a** (11,61 g, 48,6 mmol) en tetrahidrofurano (34,8 ml) durante 60 minutos a una velocidad constante. La solución se calentó a temperatura ambiente y se almacenó bajo N₂ durante la noche.

A un matraz separado, se le añadió una solución de **F1-1a** (12,48 g, 38,9 mmol) en tolueno (100,0 ml) y tetrahidrofurano (25,0 ml). La solución se enfrió hasta -23 °C, y se añadió la solución aniónica (preparada anteriormente) durante 2 horas. Se añadió una solución de ácido acético (7,2 ml) en agua (67 ml) durante 11 minutos, tiempo durante el que la temperatura aumentó hasta -10 °C. La reacción se calentó hasta 50 °C y se eliminó la fase acuosa. Se añadió agua (67 ml), y la fase orgánica se recogió y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de isopropilo-heptano al 70 %) dio 12,8 g de **Compuesto 1001** (rendimiento del 66 %).

EJEMPLO 9

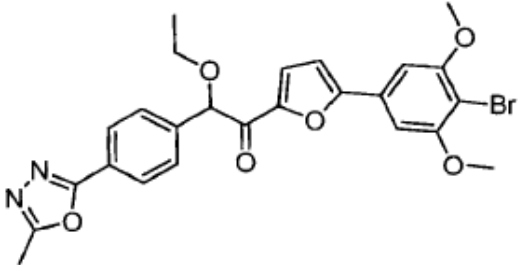
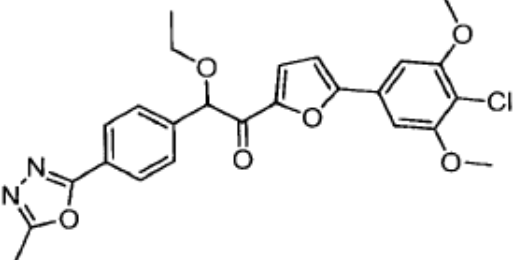
10

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS ADICIONALES

Los siguientes compuestos representativos de la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con (i) los procedimientos anteriores seleccionando los materiales de partida apropiados e (ii) las técnicas de síntesis orgánica conocidas.

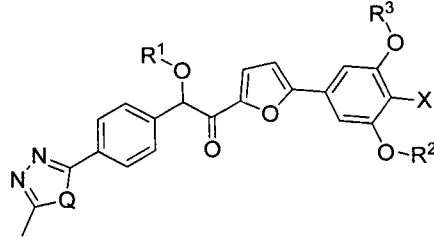
15

Tabla 1

Compuesto n.º	Estructura	MS m/z [M+H] ⁺
1002		527,3
1003		483,1

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (II):



(II)

5

en el que

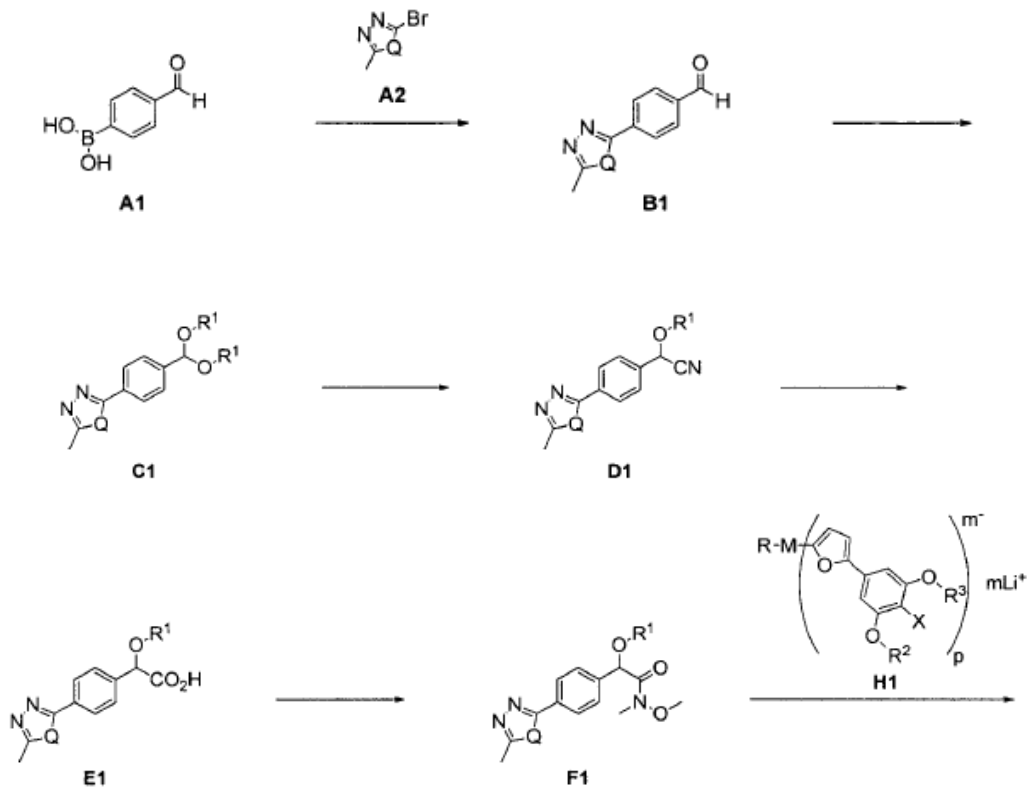
Q es S u O,

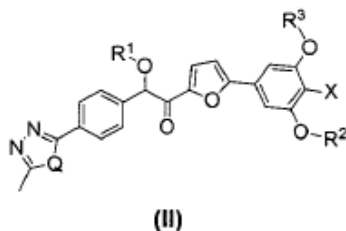
10

X es Cl o Br, y

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎,

15 de acuerdo con el siguiente Esquema general (I):





proceso que comprende:

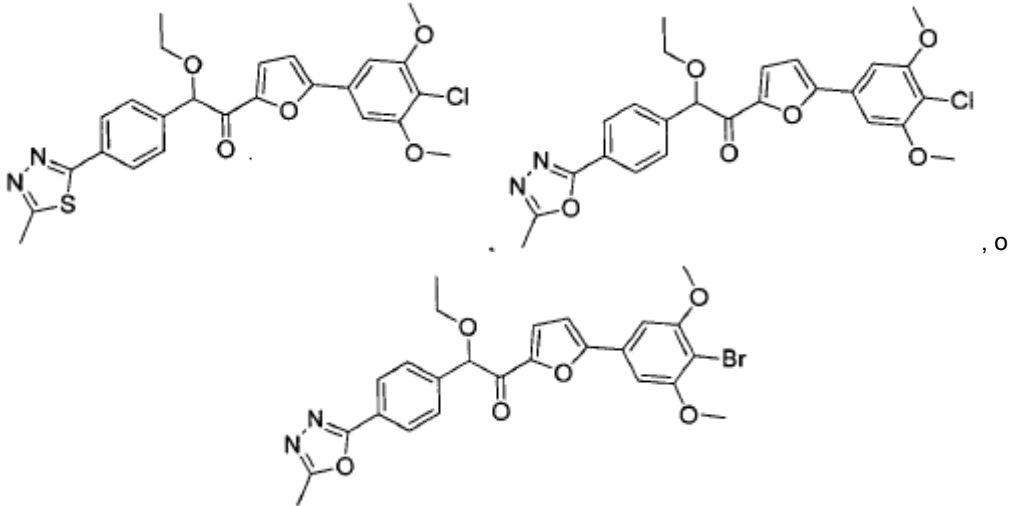
- 5 convertir el ácido borónico A1 en carbaldehído B1 a través de la activación del ácido borónico con un reactivo de activación A2;
- convertir el carbaldehído B1 en acetal C1 en catálisis ácida con una fuente adecuada de ortoformiato;
- 10 convertir el acetal C1 en nitrilo D1 mediante cianación catalizada con un catalizador metálico y una fuente de cianuro;
- hidrolizar D1 con un ácido adecuado, dando el ácido carboxílico E1;
- convertir el ácido carboxílico E1 en amida F1 con una base adecuada, un reactivo de acoplamiento adecuado y una
- 15 fuente amina;
- convertir la amida F1 en un compuesto de Fórmula (II) con un reactivo de acoplamiento aniónico que tiene la estructura H1,
- 20 en el que
- M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn;
- R es alquilo C₍₁₋₆₎;
- 25 m es 1, 2, 3 o 4;
- p es 1, 2, 3 o 4; y
- 30 opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (II) en una sal.
2. El proceso de cualquier reivindicación 1, en el que M es Mg.
3. El proceso de la reivindicación 1, en el que
- 35 R¹ es metilo, etilo o propilo;
- R² es metilo, etilo o propilo;
- 40 R³ es metilo, etilo o propilo; y
- R es butilo.
4. El proceso de la reivindicación 1, en el que
- 45 el catalizador ácido usado para crear acetal C1 es monohidrato de ácido *para*-toluensulfónico;
- la fuente adecuada de ortoformiato es ortoformiato de trietilo;
- 50 el catalizador metálico de la etapa de cianación es CoCl₂;
- la fuente de cianuro es cianuro de trimetilsililo;
- el ácido adecuado de la etapa de hidrólisis es HCl;
- 55

la base adecuada de la etapa de amidación es trimetilamina;

el reactivo de acoplamiento adecuado de la etapa de amidación es anhídrido propilfosfónico; y

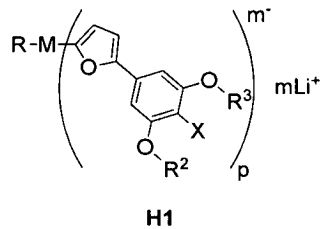
5 la fuente de amina es clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina.

5. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (II) es:



10

6. Un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula H1:



15

en el que

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn,

20

R, R² y R³ son cada uno independientemente alquilo C₍₁₋₆₎,

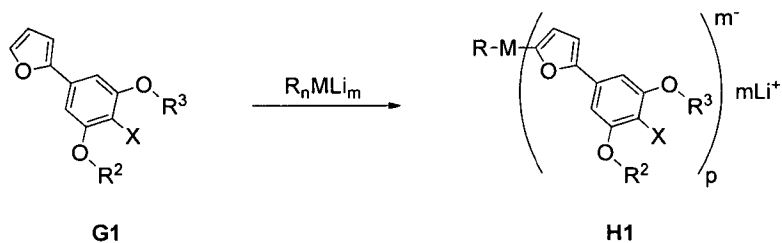
X es Cl o Br,

25

m es 1, 2, 3 o 4, y

p es 1, 2, 3 o 4;

de acuerdo con el siguiente Esquema general (II):



proceso que comprende:

5 preparar, en una solución disolvente, una base de alquilmetal de litio de R_n-Li y un haluro metálico que comprende M , en la que n es 1, 2, 3, 4 o 5; y

preparar un litato de metal mixto H1 a partir de G1 y la base de alquilmetal de litio.

10 7. El proceso de la reivindicación 6, en el que

R^2 es metilo, etilo o propilo;

R^3 es metilo, etilo o propilo; y

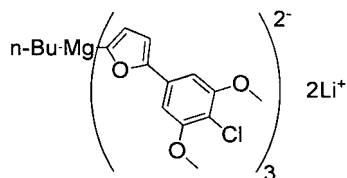
15

R es butilo.

8. El proceso de la reivindicación 6, en el que M es Mg .

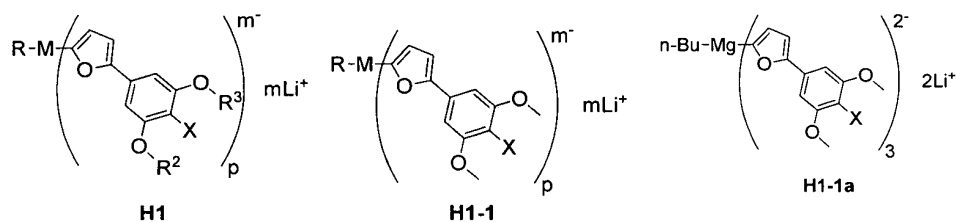
20 9. El proceso de la reivindicación 6, en el que la base de alquilmetal de litio es Bu_4MgLi_2 .

10. El proceso de la reivindicación 6, en el que el compuesto de Fórmula H1 es:



25

11. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula H1, Fórmula H1-1 o Fórmula H1-1a:



30 en el que

M es un metal del Grupo I, un metal del Grupo II, Cu o Zn ,

R , R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquilo $C_{(1-6)}$,

35

X es Cl o Br ,

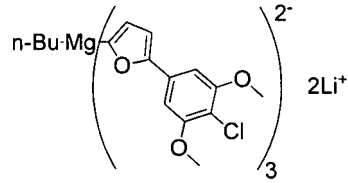
m es 1, 2, 3 o 4, y

40

p es 1, 2, 3 o 4.

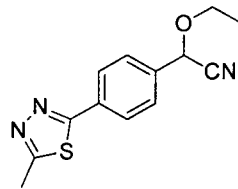
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que M es magnesio.

13. El compuesto de la reivindicación 11, que tiene la siguiente estructura:



5

14. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



10

15. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:

