

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 750**

51 Int. Cl.:

C07C 29/147 (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)
C07C 33/50 (2006.01)
C07C 309/70 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2013 PCT/US2013/026204**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13123240**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 13706874 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2814798**

54 Título: **Métodos y compuestos útiles en la síntesis de antagonistas del receptor de orexina-2**

30 Prioridad:

17.02.2012 US 201261600109 P

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

02.12.2019

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**MONIZ, GEORGE, ANTHONY;
WILCOXEN, ANNIE, ZHU;
BENAYOUD, FARID;
LEE, JAEMOON;
ZHANG, HUIMING;
TERAUCHI, TARO;
TAKEMURA, AYUMI;
YOSHIDA, YU;
TANAKA, TOSHIAKI;
SORIMACHI, KEIICHI;
NAOE, YOSHIMITSU y
KAZUTA, YUJI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 733 750 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos y compuestos útiles en la síntesis de antagonistas del receptor de orexina-2

5 Campo de la invención

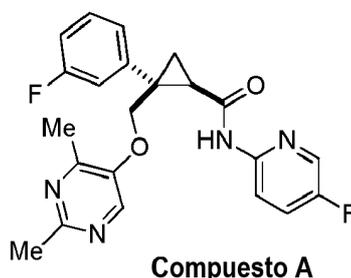
La presente invención se refiere a compuestos y métodos que son útiles para la preparación de compuestos útiles como antagonistas del receptor de orexina-2.

10 Antecedentes de la invención

Los receptores de orexinas son receptores acoplados a proteína G que se encuentran predominantemente en el cerebro. Sus ligandos endógenos, orexina-A y orexina-B, se expresan por las neuronas localizadas en el hipotálamo. La orexina-A es un péptido de 33 aminoácidos; la orexina-B consiste en 28 aminoácidos (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585). Hay dos subtipos de receptores de orexinas, OX₁ y OX₂; OX₁ se une preferentemente a orexina-A, mientras que OX₂ se une tanto a orexina-A como B. Las orexinas estimulan el consumo de alimentos en ratas, y se ha sugerido que la señalización de orexinas puede desempeñar un papel en un mecanismo de realimentación central para regular el comportamiento de alimentación (Sakurai *et al.*, citado anteriormente). También se ha observado que las orexinas controlan las condiciones de vigilia-sueño (Chemelli R.M. *et al.*, Cell, 1999, 98, 437-451). Las orexinas también pueden desempeñar papeles en cambios cerebrales asociados con la dependencia de opioides y nicotina (S.L. Borgland *et al.*, Neuron, 2006, 49, 598-601; C.J. Winrow *et al.*, Neuropharmacology, 2010, 58, 185-194) y la dependencia de etanol (J.R. Shoblock *et al.*, Psychopharmacology, 2011, 215, 191-203). Se ha sugerido adicionalmente que las orexinas desempeñan un papel en algunas reacciones al estrés (T. Ida *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000, 270, 318-323).

Se ha encontrado que compuestos tales como (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (compuesto A, a continuación) son potentes antagonistas de receptores de orexinas, y pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sueño tales como insomnio, así como para otros usos terapéuticos.

30



Yamaguchi *et al.*, J. Org. Chem, 2003, 68, 9255-9262 dan a conocer la síntesis enantioselectiva de compuestos de cis- y trans-1-arylpiriperazil-2-fenilciclopropano diseñados como agentes antidopaminérgicos.

35 El documento WO2008/057575 da a conocer arilbicyclo[3.1.0]hexilaminas, y procesos y productos intermedios relacionados para preparar estos compuestos, así como composiciones y métodos que emplean estos compuestos para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema nervioso central (SNC), incluyendo, pero sin limitarse a, depresión y ansiedad.

40 Valgimigli *et al.*, Chem. Eur. J., 2003, 9, 4997-5010 dan a conocer el efecto de los átomos de nitrógeno del anillo sobre la reactividad homolítica de compuestos fenólicos y la capacidad de eliminación de radicales de 5-pirimidinoles.

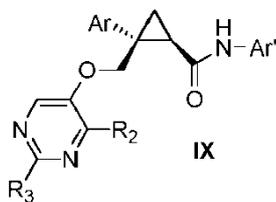
45 El documento WO2008/150364 da a conocer compuestos de ciclopropil-prolina-bis-amida que son antagonistas de receptores de orexinas para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades neurológicos y psiquiátricos en los que están implicados los receptores de orexinas.

50 Por tanto, existe una necesidad de métodos de síntesis y productos intermedios útiles en la preparación del compuesto A y compuestos relacionados. Por tanto, un objeto de la presente solicitud es proporcionar tales métodos de síntesis y productos intermedios.

Sumario

55 En el presente documento se proporcionan compuestos y métodos que son útiles para la preparación de compuestos útiles como antagonistas del receptor de orexina-2.

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IX:

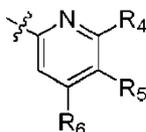


5 en la que:

Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo- alquilo C₁₋₆;

10 R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆; y

Ar' es un grupo piridina:



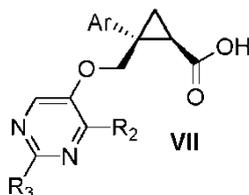
15 en el que:

20 R₄ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

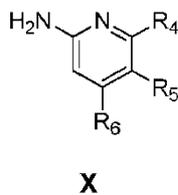
25 R₆ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ y ciano;

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:



30 en la que Ar, R₂ y R₃ son tal como se indicó anteriormente,

con un compuesto de fórmula X:



35 en la que R₄, R₅, y R₆ son tal como se indicó anteriormente,

40 llevándose a cabo dicha reacción en un disolvente orgánico en presencia de una amina orgánica y un agente de acoplamiento de amida,

para preparar de ese modo dicho compuesto de fórmula IX.

En algunas realizaciones, Ar es fenilo sustituido de 1-3 veces con un halógeno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: cloro, fluoro, bromo y yodo.

5 En algunas realizaciones, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

Descripción detallada

10 A. Definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las realizaciones, subrealizaciones y especies dadas a conocer en el presente documento. Tal como se usan en el presente documento, serán aplicables las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

15 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como se ilustran en general anteriormente, o tal como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. En general, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de hidrógeno en una estructura dada por un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de 20 una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien el mismo o bien diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

25 "Isómeros" se refieren a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y por tanto el mismo peso molecular, pero difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos.

"Estereoisómeros" se refieren a isómeros que difieren solo en la disposición de los átomos en el espacio.

30 "Estereoquímica absoluta" se refiere a la disposición espacial específica de átomos o grupos en un compuesto químico alrededor de un átomo asimétrico. Por ejemplo, un átomo de carbono es asimétrico si está unido a cuatro tipos diferentes de átomos o grupos de átomos.

"Diaestereoisómeros" se refieren a estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí.

35 "Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los enantiómeros incluyen isómeros "enantioméricamente puros" que comprenden sustancialmente un único enantiómero, por ejemplo, más del o igual al 90%, 92%, 95%, 98% o 99%, o igual al 100% de un único enantiómero.

40 "Enantioméricamente puro" tal como se usa en el presente documento significa un compuesto, o una composición de un compuesto, que comprende sustancialmente un único enantiómero, por ejemplo, más del o igual al 90%, 92%, 95%, 98% o 99%, o igual al 100% de un único enantiómero.

45 "Estereoméricamente puro" tal como se usa en el presente documento significa un compuesto o una composición del mismo que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de 50 diastereómeros, y sustancialmente libre del enantiómero, del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7.189.715.

60 "R" y "S" como términos que describen isómeros son descriptores de la configuración estereoquímica en un átomo de carbono sustituido asimétricamente. La designación de un átomo de carbono sustituido asimétricamente como "R" o "S" se realiza mediante la aplicación de las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog, como conocen ampliamente los expertos en la técnica y se describen en las Reglas de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) para la Nomenclatura de Química Orgánica. Sección E, Estereoquímica.

65

El “exceso enantiomérico” (ee) de un enantiómero, cuando se expresa como porcentaje, es [(la fracción molar del enantiómero principal) menos (la fracción molar del enantiómero secundario)] x 100.

“Estable” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación, y su uso para uno o más de los propósitos dados a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

“Someter a reflujo” tal como se usa en el presente documento se refiere a una técnica en la que se condensan vapores de un líquido en ebullición y se devuelven a la mezcla del que procede, normalmente sometiendo a ebullición el líquido en un recipiente acoplado a un condensador.

“Concentrar” tal como se usa en el presente documento se refiere a reducir el volumen de disolvente en una composición o mezcla.

Un “filtrado” es el líquido producido tras la filtración del mismo; la filtración incluye normalmente la eliminación de una suspensión de sólido del líquido.

Un compuesto “orgánico” tal como se usa en el presente documento es un compuesto que contiene carbono. De manera similar, un “disolvente orgánico” es un compuesto que contiene carbono que es útil como disolvente. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, amidas ácidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; alcoholes tales como etanol, metanol, isopropanol, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, 1-butanol, acetato de butilcarbitol y glicerina; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y octano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xilenos y benceno; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y ciclohexanona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, clorobenceno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de amilo y acetato de butilo; éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, dietil éter y dimetil éter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido.

Un compuesto “inorgánico” es un compuesto que no contiene carbono.

Un “hidrocarburo” es un compuesto orgánico que consiste en átomos de carbono y de hidrógeno. Los ejemplos de hidrocarburos útiles como “disolventes de hidrocarburo” incluyen, pero no se limitan a, un “disolvente de hidrocarburo aromático” tal como benceno, tolueno, xilenos, etc., y un “disolvente de hidrocarburo alifático” tal como pentano, hexano, heptano, etc.

Una “amina”, “amina orgánica”, “base de amina” o “base orgánica de amina” tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto orgánico que tiene un átomo de nitrógeno básico (R-NR'R''), y puede ser una amina primaria (R-NH₂), secundaria (R-NHR') o terciaria (R-NR'R''). R, R' y R'' pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilo (por ejemplo, cicloalquilo), arilo y heteroarilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente, o R y R', R y R'' y/o R' y R'', cuando están presentes, también pueden combinarse para formar un anillo cíclico o heteroalíclico. El término heteroalíclico tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo o sistemas de anillo mono-, bi- o tricíclico que tienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre) en al menos uno de los anillos. El sistema de anillo puede ser un “anillo saturado”, lo que significa que el anillo no contiene ningún resto alqueno o alquino, o también puede ser un “anillo insaturado” lo que significa que contiene al menos un resto alqueno o alquino siempre que el sistema de anillo no sea aromático. El grupo cíclico o heteroalíclico puede no estar sustituido o estar sustituido tal como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, la amina es aromática. Los ejemplos de aminas aromáticas incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolinas, purina, pirrol, imidazol e indol. Las aminas aromáticas pueden estar sustituidas o no estar sustituidas.

El término “sustituido opcionalmente” se usa de manera intercambiable con la frase “sustituido o no sustituido” y significa que un grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes adecuados que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los sustituyentes adecuados pueden seleccionarse de alquilo, cicloalquilo, biarilo, arilo carbocíclico, heteroalíclico, heteroarilo, acilo, amidino, amido, amino, alcoxi-amino, carbamoilo, carboxilo, ciano, éter, guanidina, hidroxamoilo, hidroxilo, imino, isocianato, isotiocianato, halógeno, nitro, sililo, sulfonilo, sulfinilo, sulfenilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, tiocarbonilo, tiol, tiocianato, tiocarbamoilo, tioamido y urea.

Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, base de Hunig (N,N-diisopropiletilamina) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Una "amida" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo funcional orgánico que tiene un grupo carbonilo (C=O) unido a un átomo de nitrógeno (N).

5 Un "agente de acoplamiento de amida" es un agente que puede usarse para acoplar un nitrógeno y un grupo carboxilo para formar una amida, normalmente activando el grupo carboxilo. Los ejemplos de agente de acoplamiento de amidas incluyen, pero no se limitan a, carbodiimidas tales como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) o hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDAC), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC); imidazolios tales como 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazol) (CDT); sales de uronio o guanidinio tales como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU); sales de fosfonio tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP o reactivo de Castro), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP®; Merck KGaA, Alemania), hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP); anhídridos de ácidos alquilfosfónicos tales como @T3P (Archimica, Alemania), etc.

"Acuosa" es una disolución en la que el agua es el medio de disolución, o disolvente. Una "base acuosa" es una base en agua. Un "ácido acuoso" es un ácido en agua.

20 Un "ácido" es un compuesto que puede actuar como donador de protones o aceptor de pares de electrones, y por tanto puede reaccionar con una base. La fuerza de un ácido corresponde a su capacidad o tendencia a perder un protón. Un "ácido fuerte" es uno que se disocia completamente en agua. Los ejemplos de ácidos fuertes incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico (HCl), ácido yodhídrico (HI), ácido bromhídrico (HBr), ácido perclórico (HClO₄), ácido nítrico (HNO₃), ácido sulfúrico (H₂SO₄), etc. Por el contrario, un ácido "débil" o "suave" solo se disocia
25 parcialmente, tanto con el ácido como con la base conjugada en disolución en equilibrio. Los ejemplos de ácidos suaves, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), etc.

30 Una "base" es un compuesto que puede aceptar un protón (ion hidrógeno) o donar un par de electrones. Una base puede ser orgánica (por ejemplo, DBU, carbonato de cesio, etc.) o inorgánica. Una "base fuerte" tal como se usa en el presente documento es un compuesto que puede desprotonar ácidos muy débiles. Los ejemplos de bases fuertes incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos, alcóxidos y amoniaco.

35 Un "hidróxido" es el anión diatómico conocido comúnmente OH⁻, o una sal del mismo (normalmente una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo del mismo). Los ejemplos de hidróxidos incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH) e hidróxido de calcio (Ca(OH)₂).

40 Un "alcóxido" es RO⁻, la base conjugada de un alcohol. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metóxido, etóxido y propóxido.

45 Un "agente oxidante" es un agente útil para oxidar un compuesto, mediante lo cual el compuesto pierde electrones o aumenta su estado de oxidación. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos tales como peróxido de hidrógeno, halógenos tales como flúor o cloro, o compuestos de halógeno tales como clorito, clorato o perclorato, compuestos de nitrato tales como ácido nítrico, un ácido sulfúrico o ácido persulfúrico, compuestos de hipohalito tales como hipoflorito e hipoclorito de sodio (NaClO), compuestos de cromo hexavalente
50 tales como ácidos crómicos y dicrómicos y trióxido de cromo, clorocromato de piridinio y compuestos de cromato/dicromato, compuestos de permanganato, perborato de sodio, óxido nitroso, óxido de plata, tetraóxido de osmio, reactivo de Tollens y disulfuro de 2,2'-dipiridilo.

55 Un "agente reductor" es un agente útil para reducir un compuesto, mediante lo cual el compuesto gana electrones o disminuye su estado de oxidación. Un "agente reductor de hidruro" es a agente reductor que comprende un hidruro. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y tri-butoxialuminio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH), borohidruro de cinc (véase, por ejemplo, Nakata *et al.*, Tett. Lett., 24, 2653-56, 1983) y trietilborohidruro de litio (Super-Hydride®, Sigma-Aldrich, Saint Louis, Missouri). Véase Seyden-Penne, J. (1997). Reductions by the Alumino- and Borohydrides en Organic Synthesis, 2ª edición. Wiley-VCH.

60 Un "grupo saliente" es un grupo o sustituyente de un compuesto que puede desplazarse por otro grupo o sustituyente en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. Por ejemplo, los grupos salientes comunes incluyen grupos halógeno; grupos salientes de éster de sulfonato, tales como un mesilato (metanosulfonato o -OMs), tosilato (p-toluenosulfonato o -OTs), brosilato, nosilato, besilato (bencenosulfonato) y similares; triflatos, tales como trifluorometanosulfonato; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 8.101.643.

65 Una "lipasa" tal como se usa en el presente documento es una enzima que puede acilar un esterilglicósido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lipasa de *Aspergillus*; lipasa de *Aspergillus niger*; lipasa de *Thermomyces*

lanuginosa; lipasa A de *Candida antarctica*; lipasa B de *Candida antarctica*; lipasa de *Candida cylindraceae*; lipasa de *Candida deformans*; lipasa de *Candida lipolytica*; lipasa de *Candida parapsilosis*; lipasa de *Candida rugosa*; lipasa de *Corynebacterium acnes*; S-2 lipasa de *Cryptococcus* spp.; lipasa de *Fusarium culmorum*; lipasa de *Fusarium heterosporum*; lipasa de *Fusarium oxisporum*; lipasa de *Mucor javanicus*; lipasa de *Rhizomucor miehei*; lipasa de *Rhizomucor delemar*; lipasa de *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*; lipasa de *Pseudomonas camembertii*; lipasa de *Pseudomonas fluorescens*; lipasa de *Rhizopus*; lipasa de *Rhizopus arrhizus*; lipasa de *Staphylococcus aureus*; lipasa de *Geotrichium candidum*; lipasa de *Hyphozyma* sp.; lipasa de *Klebsiella oxitoca*; y homólogos de las mismas (por ejemplo, variantes de las mismas que tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80%, al menos un 85%; al menos un 90%, al menos un 92%; al menos un 94%; al menos un 95%, al menos un 96%; al menos un 97%; al menos un 98% o al menos un 99% idéntica a cualquier de las de las enzimas de tipo silvestre). Véase la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2012/0009659.

Una "lipasa de *Candida antarctica*" es una lipasa aislada originariamente de *Candida antarctica* (y que ahora se expresa más comúnmente de manera recombinante, por ejemplo, en una especie de *Aspergillus*), y puede estar en forma A, forma B, etc. En algunas realizaciones, la lipasa está acoplada a una resina (por ejemplo, una resina acrílica). Por ejemplo, la lipasa B de *Candida Antarctica* está disponible inmovilizada sobre resina acrílica (Novozym® 435, Sigma-Aldrich, Saint Louis, Missouri). En algunas realizaciones, la enzima se selecciona del grupo que consiste en: lipasa A de *Candida antarctica*, lipasa B de *Candida antarctica* y homólogos de las mismas (por ejemplo, variantes de las mismas que tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80%, al menos un 85%; al menos un 90%, al menos un 92%; al menos un 94%; al menos un 95%, al menos un 96%; al menos un 97%; al menos un 98% o al menos un 99% idéntica a cualquiera de las de las enzimas de tipo silvestre). Véase la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2012/0009659.

"Extinción", tal como se conoce en la técnica, se refiere a detener o detener sustancialmente una reacción química.

"Catalizar" significa acelerar una reacción actuando como catalizador. Un catalizador es un compuesto o una sustancia que participa en una reacción química pero no se consume por la propia reacción.

La adición de uno o más compuestos o agentes "simultáneamente" o "concurrentemente" significa que ambos se usan al mismo tiempo o en tiempos que se solapan. Por ejemplo, la oxidación con un primer y segundo agente oxidante en algunas realizaciones puede llevarse a cabo mediante la adición a un recipiente de reacción a través de múltiples orificios al mismo tiempo o en tiempos que se solapan.

"Ar" o "arilo" se refieren a un resto carbocíclico aromático que tiene uno o más anillos cerrados. Los ejemplos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno, fenantraceno, bifenilo y pirenilo.

"Heteroarilo" se refiere a un resto cíclico que tiene uno o más anillos cerrados, con uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre) en al menos uno de los anillos, siendo al menos uno de los anillos aromático, y pudiendo estar el anillo o los anillos independientemente condensados y/o formando puentes. Los ejemplos incluyen sin limitación quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, furilo, thienilo, pirazolilo, quinoxalinilo, pirrolilo, indazolilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, benzofurilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, tiofenilpirazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, tiazolilo, 2-feniltiazolilo e isoxazolilo.

"Alquilo" o "grupo alquilo", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada, o cadena de hidrocarburo cíclico que está completamente saturada. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1, 2 o 3, a 4, 5 o 6 átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆). En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen 3-4 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono. Todavía en otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 2-3 átomos de carbono, y aún en otras realizaciones los grupos alquilo contienen 1-2 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el término "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, también conocido como carbociclo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

"Alquenilo" o "grupo alquenilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada, o cadena de hidrocarburo cíclico que tiene uno o más dobles enlaces. En determinadas realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-4 átomos de carbono. Todavía en otras realizaciones, los grupos alquenilo contienen 3-4 átomos de carbono, y aún en otras realizaciones los grupos alquenilo contienen 2-3 átomos de carbono. Según otro aspecto, el término alquenilo se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal que tiene dos dobles enlaces, también denominado "dieno". En otras realizaciones, el término "alquenilo" o "grupo alquenilo" se refiere a un grupo cicloalquenilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂ (también denominado alilo), -CH=CHCH₃, -CH₂CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CHCH₃, -CH=CH₂CH₂CH₃, -CH=CH₂CH=CH₂, y ciclobutenilo.

“Alcoxi” o “alquilitio” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió previamente, unido a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre (“alquilitio”).

5 “Metileno”, “etileno” y “propileno” tal como se usan en el presente documento se refieren a los restos bivalentes $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2-$, respectivamente.

10 “Etenileno”, “propenileno” y “butenileno” tal como se usan en el presente documento se refieren a los restos bivalentes $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH=CH-$, en los que cada grupo etenileno, propenileno y butenileno puede estar en la configuración *cis* o *trans*. En determinadas realizaciones, un grupo etenileno, propenileno o butenileno puede estar en la configuración *trans*.

15 “Alquilideno” se refiere a un grupo hidrocarburo bivalente formado mediante la sustitución mono o dialquilo de metileno. En determinadas realizaciones, un grupo alquilideno tiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquilideno tiene 2-6, 1-5, 2-4 o 1-3 átomos de carbono. Tales grupos incluyen propilideno ($CH_3CH_2CH=$), etilideno ($CH_3CH=$) e isopropilideno ($CH_3(CH_3)CH=$), y similares.

20 “Alquenilideno” se refiere a un grupo hidrocarburo bivalente que tiene uno o más dobles enlaces formados mediante la sustitución mono o dialquenilo de metileno. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilideno tiene 2-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquenilideno tiene 2-6, 2-5, 2-4 o 2-3 átomos de carbono. Según un aspecto, un alquenilideno tiene dos dobles enlaces. Los grupos alquenilideno a modo de ejemplo incluyen $CH_3CH=C=$, $CH_2=CHCH=$, $CH_2=CHCH_2CH=$ y $CH_2=CHCH_2CH=CHCH=$.

25 “Éster o amida de alquilo C_{1-6} ” se refiere a un éster de alquilo C_{1-6} o una amida de alquilo C_{1-6} en el que cada grupo alquilo C_{1-6} es tal como se definió anteriormente. Tales grupos éster de alquilo C_{1-6} son de fórmula (alquil C_{1-6})OC(=O)- o (alquil C_{1-6})C(=O)O-. Tales grupos amida de alquilo C_{1-6} son de fórmula (alquil C_{1-6})NHC(=O)- o (alquil C_{1-6})C(=O)NH-.

30 “Éster o amida de alquenilo C_{2-6} ” se refiere a un éster de alquenilo C_{2-6} o una amida de alquenilo C_{2-6} en el que cada grupo alquenilo C_{2-6} es tal como se definió anteriormente. Tales grupos éster de alquenilo C_{2-6} son de fórmula (alquenil C_{2-6})OC(=O)- o (alquenil C_{2-6})C(=O)O-. Tales grupos amida de alquenilo C_{2-6} son de fórmula (alquenil C_{2-6})NHC(=O)- o (alquenil C_{2-6})C(=O)NH-.

35 “Halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, “fluorometilo” se refiere a un grupo metilo sustituido con uno o más átomos de flúor (por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo).

40 “Hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo (-OH).

“Fluorometoxi” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo fluorometilo, tal como se definió previamente, unido a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno.

45 “Tiol” se refiere a un compuesto de organoazufre R-SH, en el que R es un grupo alifático.

“Ciano” se refiere al grupo $-C\equiv N$, o $-CN$.

50 “Alifático” es un compuesto de carbono no aromático, acíclico o cíclico.

55 “Grupo protector” tal como se usa en el presente documento, significa que un resto funcional particular, por ejemplo, O, S o N, está bloqueado temporalmente de modo que una reacción puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, tal como se detalla en el presente documento, se utilizan ciertos grupos protectores de oxígeno a modo de ejemplo. Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, grupos unidos al oxígeno para formar un éter, tal como metilo, metilo sustituido (por ejemplo, Trt (trifenilmetilo), MOM (metoximetilo), MTM (metiltiommetilo), BOM (benciloximetilo), PMBM o MPM (p-metoxibenciloximetilo)), etilo sustituido (por ejemplo, 2-(trimetilsilil)etilo), bencilo, bencilo sustituido (por ejemplo, para-metoxibencilo), sililo (por ejemplo, TMS (trimetilsililo), TES (trietsililo), TIPS (trisisopropilsililo), TBDMS (t-butildimetilsililo), tribencilsililo, TBDPS (t-butildifenilsililo), 2-trimetilsililprop-2-enilo, t-butilo, tetrahidropiranilo, alilo, etc.

65 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse como una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable. Las “sales farmacéuticamente aceptables” son sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y no confieren efectos toxicológicos no deseados. Los ejemplos específicos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácido inorgánico (tal como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, hidrof fluoruros, hidroc loruros, hidrobromuros e

hidroyoduros), carboxilatos orgánicos (tal como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos y citratos), sulfonatos orgánicos (tal como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y canforsulfonatos), sales de aminoácido (tal como aspartatos y glutamatos), sales de amina cuaternaria, sales de metales alcalinos (tal como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tal como sales de magnesio y sales de calcio).

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura usada para describir grupos o restos químicos tal como se usa en el presente documento sigue la convención en la que, leyendo el nombre de izquierda a derecha, el punto de unión al resto de la molécula está en el lado derecho del nombre. Por ejemplo, el grupo "(alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃" está unido al resto de la molécula en el extremo alquilo. Los ejemplos adicionales incluyen metoxietilo, en el que el punto de unión está en el extremo etilo, y metilamino, en el que el punto de unión está en el extremo amina.

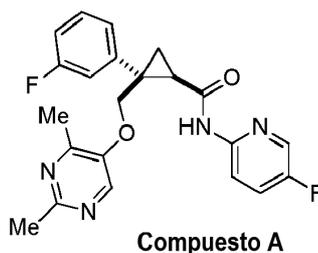
A menos que se indique lo contrario, cuando se describa un grupo mono o bivalente mediante su fórmula química, incluyendo uno o dos restos de unión terminales indicados mediante "-", se entenderá que la unión se lee de izquierda a derecha.

A menos que se establezca lo contrario, las estructuras ilustradas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace(Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, a menos que se establezca lo contrario, las estructuras ilustradas en el presente documento pretenden incluir también compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como sondas o herramientas analíticas en ensayos biológicos.

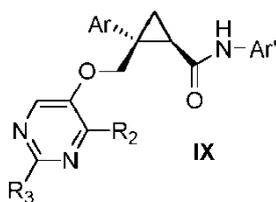
B. Compuestos y síntesis química

En el presente documento se proporcionan compuestos (por ejemplo, compuestos intermedios) y métodos que son útiles para la preparación de compuestos útiles como antagonistas del receptor de orexina-2, tales como (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (compuesto A, a continuación), que se ha encontrado que son potentes antagonistas de receptores de orexinas, y pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sueño tales como insomnio, así como para otros usos terapéuticos.



Sin embargo, se entenderá que los compuestos y métodos en el presente documento también pueden ser útiles para preparar compuestos similares y/o realizar síntesis químicas similares.

La invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IX:

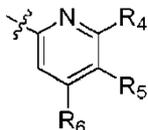


en la que:

Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

5 R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆; y

Ar' es un grupo piridina:



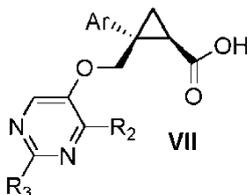
10 en el que:

R₄ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;

15 R₅ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

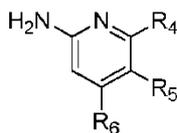
20 R₆ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ y ciano;

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:



25 en la que Ar, R₂ y R₃ son tal como se indicó anteriormente,

con un compuesto de fórmula X:



X ;

30 en la que R₄, R₅, y R₆ son tal como se indicó anteriormente,

llevándose a cabo dicha reacción en un disolvente orgánico en presencia de una amina orgánica y un agente de acoplamiento de amida,

35 para preparar dicho compuesto de fórmula IX.

40 En algunas realizaciones, Ar es fenilo sustituido de 1-3 veces con un halógeno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: cloro, fluoro, bromo y yodo.

En algunas realizaciones, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

45 Debe entenderse que cualquiera de los compuestos enumerados anteriormente y usados en los procesos dados a conocer en el presente documento pueden proporcionarse en una forma estereoquímicamente pura y están incluidos en la presente divulgación. En algunas realizaciones, el compuesto estereoquímicamente puro tiene más de aproximadamente el 75% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 25% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 85% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 15% en

peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 98% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 2% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto estereoquímicamente puro tiene más del 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Tal como se indicó anteriormente, en algunas realizaciones los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse como una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

General:

Se llevó a cabo una cromatografía en columna usando un Biotage SP4. La eliminación de disolvente se llevó a cabo usando o bien un evaporador rotatorio Büchii o bien un evaporador centrífugo Genevac. Se realizó una LC/MS preparativa usando un autopurificador Waters y una columna C18 de MS 19 x 100mm XTerra de 5 micras en condiciones de fase móvil ácida. Se registraron espectros de RMN usando un espectrómetro Varian o bien de 400 o bien de 500 MHz.

El término "inertizado" se usa para describir un reactor (por ejemplo, un recipiente de reacción, matraz, reactor de vidrio y similares) en el que el aire en el reactor se ha reemplazado por un gas inerte esencialmente libre de humedad o seco (tal como nitrógeno, argón y similares). El término "equivalente" (abreviatura: equiv.) tal como se usa en el presente documento describe la estequiometría (razón molar) de un reactivo o un compuesto reactivo mediante la comparación con un material de partida preestablecido. El término "peso" (abreviatura: p) tal como se usa en el presente documento corresponde a la razón de la masa de una sustancia o un grupo de sustancias mediante la comparación con la masa de un componente químico particular de una reacción o una purificación a la que se hace referencia específicamente en los ejemplos a continuación. La razón se calcula como: g/g o kg/kg. El término "volumen" (abreviatura: vol) tal como se usa en el presente documento corresponde a la razón del volumen de una sustancia o un grupo de sustancias dadas con respecto a la masa o volumen de un componente químico preestablecido de una reacción o una purificación. Las unidades usadas en la ecuación implican órdenes de magnitud coincidentes. Por ejemplo, una razón se calcula como: ml/ml, ml/g, l/l o l/kg.

A continuación se exponen métodos y experimentos generales para preparar compuestos de la presente invención. En ciertos casos, se describe un compuesto particular a modo de ejemplo. Sin embargo, se apreciará que en cada caso se prepararon una serie de compuestos de la presente invención según los esquemas y experimentos descritos a continuación.

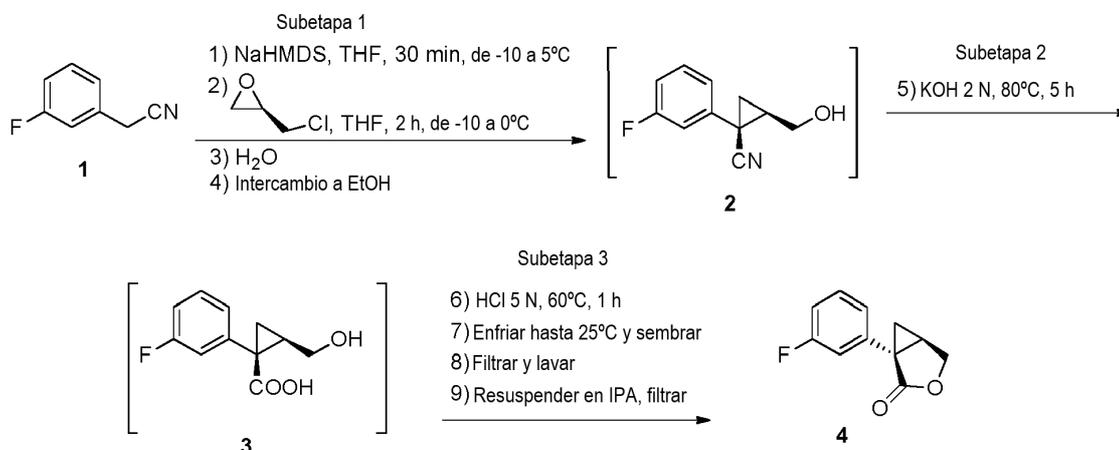
En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas:

Abreviatura	Definición
TMS	Trimetilsililo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
NaOH	Hidróxido de sodio
Bu ₄ N HSO ₄	Hidrogenosulfato de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
ta	Temperatura ambiente
h	Hora(s)
NaCl	Cloruro de sodio
HCOOH	Ácido fórmico
V	Volúmenes
equiv.	Equivalente(s)
p	Pesos
CDI	N,N-Carbonildiimidazol
DCM	Diclorometano
ac.	Acuoso

Abreviatura	Definición
Sat.	Saturado
HCl	Ácido clorhídrico
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
nBuLi	n-Butil-litio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
MeOH	Metanol
EtOAc	Acetato de etilo
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
M	Molar (moles/litro)
T	Temperatura
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
TLC	Cromatografía de capa fina
N	Normal (equivalentes por litro)
iPrMgBr	Bromuro de isopropilmagnesio
LiCl	Cloruro de litio
NaOAc	Acetato de sodio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
ee	Exceso enantiomérico
DMI	1,3-Dimetil-2-imidazolidinona
UV	Ultravioleta
RRT	Tiempo de retención relativo
OROT	Rotación óptica
Bz	Benzoílo
ACN	Acetonitrilo
®T3P (Archimica, Alemania)	Anhídrido del ácido tri-n-propilfosfónico
HATU	Hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)uronio

A. Preparación de compuestos de ciclopropano de fórmula II. Ni los compuestos de fórmula II ni la preparación de los compuestos de fórmula II se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada, pero este ejemplo se conserva como información anterior útil.

5



(1*S*,5*R*)-1-(3-Fluorofenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (4). Se disolvió 3-fluorofenilacetone nitrilo (1, 200 g, 1,48 mol, 1,0 equiv.) en THF (1500 ml) y se enfrió hasta -3°C. A la disolución se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amina de sodio (disolución 2,0 M en THF, 1520 ml, 3,04 mol, 2,05 equiv.), manteniendo la temperatura interna a menos de 7°C. Se permitió que la mezcla se agitase durante 29 h a 0°C tras lo cual se calentó hasta

10

temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de agua (85 ml). Se concentró la mezcla hasta casi sequedad mediante evaporación rotatoria y se añadió etanol (1500 ml) seguido de disolución acuosa de hidróxido de potasio (2,0 M, 1477 ml). Se calentó la mezcla hasta 80°C y se envejeció a esta temperatura durante 5 horas, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron disolución acuosa de ácido clorhídrico (6 M, 944 ml) y agua (189 ml). Se calentó la mezcla hasta 60°C y se envejeció a esta temperatura durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron cristales de simiente de 4 ((1S,5R)-1-(3-fluorofenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona) (1,5 g, 0,005 equiv.). Se permitió que la suspensión resultantes se agitase durante la noche y entonces se filtró. Se lavó la torta con una disolución de agua/etanol 2:1 (2 x 200 ml) seguido de agua (3 x 400 ml) hasta que el pH del filtrado fue pH=7. Se secó la torta a vacío con un barrido de nitrógeno para proporcionar (1S,5R)-1-(3-fluorofenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (4, 205,31 g, 70% de rendimiento, 91% de ee) como un sólido cristalino blanquecino.

(1S,5R)-1-(3-Fluorofenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 4,46 (dd, J= 9,1, 4,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 2,80 (dt, J= 8,0, 4,6 Hz, 1H), 1,72 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 1,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 175,35, 161,98 (d, J_{CF} = 243,1 Hz), 137,67 (d, J_{CF} = 8,2 Hz), 130,15 (d, J_{CF} = 8,6 Hz), 124,19 (d, J_{CF} = 2,8 Hz), 115,01 (d, J_{CF} = 22,4 Hz), 113,95 (d, J_{CF} = 20,9 Hz), 67,93, 30,70 (d, J_{CF} = 2,4 Hz), 25,57, 19,99.

HRMS calculada para C₁₁H₁₀FO₂ [M+H]⁺ 193,0665; hallada 193,0659.

Método de HPLC TM-1172 para monitorizar la etapa de proceso anterior:

Equipos, reactivos y fase móvil:

Equipos:

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 um 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.
Sistema de suministro de disolvente	Bomba cuaternaria de HPLC Agilent 1100, mezclado de baja presión, con un desgasificador en línea, o equivalente.
Automuestreador:	Automuestreador Agilent 1100, bucle variable, intervalo de 0,1 a 100 µl, o equivalente.
Detector:	Detector de red de diodos Agilent 1100 o equivalente.
Software cromatográfico:	Software Agilent ChemStation versión A.09.03 o superior para HPLC, Waters Empower 2 Build 2154, o equivalente.
Material de vidrio volumétrico:	Clase A.
Balanza:	Balanza analítica, capaz de pesar ± 0,1 mg.

Reactivos:

Agua:	Calidad para HPLC (Cat. Baker n.º 4218-03) o equivalente
Acetonitrilo:	Calidad para HPLC (Cat. Baker n.º 9017-03) o equivalente.
Ácido trifluoroacético (TFA):	Calidad espectrofotométrica, Aldrich (n.º de catálogo 302131) o equivalente.

Fase móvil:

Disolvente A:	Añadir 1000 ml de agua a un matraz apropiado. Añadir 1,0 ml de ácido trifluoroacético y mezclar. Desgasificar en línea durante el uso.
Disolvente B:	Añadir 1000 ml de acetonitrilo a un matraz apropiado. Añadir 1,0 ml de ácido trifluoroacético y mezclar. Desgasificar en línea durante el uso.

ES 2 733 750 T3

Parámetros de HPLC:

Parámetros cromatográficos

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 μ m 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.		
Temperatura:	40°C		
Tasa de flujo:	0,5 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse \pm 0,2 ml/min para obtener tiempos de retención especificados.		
Gradiente:	Tiempo, min	% de disolvente A	% de disolvente B
	Inicial	95	5
	3	70	30
	20	70	30
	20,1	95	5
	30	95	5
Volumen de inyección:	5 μ l		
Detección:	UV 210 nm		
Tiempo de adquisición de datos:	20 min		
Tiempo de ejecución:	30 min		

5 TM-1213: Ensayo de HPLC quiral para 4

Equipos, reactivos y fase móvil:

Equipos:

10

Columna de HPLC:	AD-H 4,6 x 250 mm 5 μ m, n.º de catálogo Chiral Tech 19325 o equivalente.
Sistema de suministro de disolvente:	Bomba cuaternaria de HPLC Agilent 1100, mezclado de baja presión con un desgasificador en línea, o equivalente.
Automuestreador:	Automuestreador Agilent 1100, intervalo de 0,1 a 100 μ l, o equivalente.
Detector:	Detector de longitud de onda variable Agilent 1100 o equivalente.
Software cromatográfico:	Software Agilent ChemStation versión A.09.03 o superior para HPLC, Waters Empower 2 Build 2154, o equivalente.
Material de vidrio volumétrico:	Clase A.
Pipeta volumétrica:	Clase A.
Balanza:	Balanza analítica, capaz de pesar \pm 0,1 mg.

Reactivos:

Hexanos:	Calidad para HPLC, EMD (n.º de catálogo HX0296-1) o equivalente.
2-Propanol:	Calidad para HPLC, J.T. Baker (n.º de catálogo 9095-03) o equivalente.

15 Fase móvil:

Fase móvil A:

20 Usando cilindros graduados apropiados, añadir 900 ml de hexanos y 100 ml de 2-propanol a un matraz apropiado. Mezclar bien y desgasificar en línea durante el uso.

25

Parámetros de HPLC:

Parámetros cromatográficos:

Columna de HPLC:	AD-H 4,6 x 250 mm 5 µm, n.º de catálogo Chiral Tech 19325 o equivalente.
Temperatura:	25°C
Tasa de flujo:	1,0 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse para obtener tiempos de retención especificados.
Isocrático	Fase móvil A
Volumen de inyección:	5,0 µl
Detección:	Detector UV 213 nm
Tiempo de adquisición:	15 min
Tiempo de reequilibrado:	N/A
Tiempo de ejecución total:	15 min

5

Cálculos:

Las pruebas de idoneidad del sistema tienen que pasar todos los criterios de aceptación antes de que se permita avanzar el análisis de los resultados de la sección de análisis de muestras.

10

Cálculo del % de exceso enantiomérico:

Calcular el % de exceso enantiomérico (% de ee) para cada preparación de muestra de 4 usando las áreas pico apropiadas obtenidas de cada inyección de análisis de muestra y la siguiente ecuación:

15

$$\% \text{ ee} = \frac{(A_4 - A_{19})(100\%)}{(A_4 + A_{19})}$$

A₄ = Área pico de 4 de cada inyección de disolución de muestra

20

A₁₉ = Área pico de 19 de cada inyección de disolución de muestra

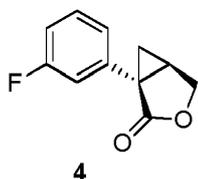
Nota: El compuesto 19 es el enantiómero del compuesto 4.

25

Se calculó un exceso enantiomérico al 91% para el compuesto 4.

B. Preparación de compuestos de fórmula I. Ni los compuestos de fórmula I ni la preparación de los compuestos de fórmula I se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada, pero se conserva este ejemplo como información anterior útil.

30



1) LiBH₄ 2 M, THF, 2-MeTHF, de -10 a 25°C

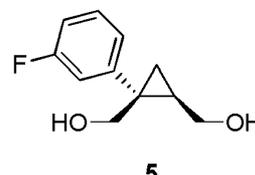
2) Extinción inversa a ácido cítrico

3) Fases divididas

4) Lavado con NaHCO₃ saturado

5) Lavado con salmuera

6) Concentrar



35

((1S,2R)-1-(3-Fluorofenil)ciclopropano-1,2-diil)dimetanol (5). Se disolvió ((1S,5R)-1-(3-fluorofenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (4, 10,08 g, 0,052 mol, 1,0 equiv.) en 2-metil-THF (75,60 ml) bajo nitrógeno. Se enfrió la disolución hasta de -5 a -10°C, y se añadió tetrahidrobórato de litio 2,0 M en THF (39,34 ml, 0,079 mol, 1,5 equiv.) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0°C. Se agitó la reacción a 20-25°C durante 14-16 horas y se monitorizó mediante HPLC y TLC (EtOAc/heptano = 1/1). Una vez completada la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0-5°C y se extinguió de manera inversa en una disolución acuosa de ácido cítrico al 20% (50,40 ml, 1,67 equiv.) enfría previamente (0-5°C) a una tasa tal para mantener la temperatura interna por debajo de 5°C. Una vez completada la extinción, se calentó la mezcla de reacción hasta 20-25°C y se agitó durante al menos 20 min. Se extrajo de vuelta la fase acuosa una vez con 2-metil-THF (50,40 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron una vez con disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada (20,16 ml) y una vez con NaCl acuoso al 20% (20,16 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida, entonces se destiló azeotrópicamente con 2-metil-THF hasta que el KF era menos de 1500 ppm para proporcionar el compuesto del título, ((1S,2R)-1-(3-fluorofenil)ciclopropano-1,2-diil)dimetanol; 5 (10,29 g).

40

ES 2 733 750 T3

5 ((1S,2R)-1-(3-Fluorofenil)ciclopropano-1,2-diil)dimetanol: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (td, J = 8,0, 6,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 2H), 3,71 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,9, 9,5 Hz, 1H), 1,52 (tt, J = 9,1, 6,1 Hz, 1H), 1,10 (dd, J = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 0,85 (t, J = 5,5 Hz, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 164,10 (d, J_{CF} = 243,6 Hz), 148,96 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 130,74 (d, J_{CF} = 8,4 Hz), 125,61 (d, J_{CF} = 2,7 Hz), 116,77 (d, J_{CF} = 21,6 Hz), 113,93 (d, J_{CF} = 21,3 Hz), 67,16, 63,31, 33,04, 28,09, 17,44.

Método de HPLC para monitorizar la etapa de proceso B:

10 Equipos:

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 um 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.
Sistema de suministro de disolvente:	Bomba cuaternaria de HPLC Agilent 1100, mezclado de baja presión, con un desgasificador en línea, o equivalente.
Automuestreador:	Automuestreador Agilent 1100, bucle variable, intervalo de 0,1 a 100 µl, o equivalente.
Detector:	Detector de red de diodos Agilent 1100 o equivalente.
Software cromatográfico:	Software Agilent ChemStation versión A.09.03 o superior para HPLC, Waters Empower 2 Build 2154, o equivalente.
Material de vidrio volumétrico:	Clase A.
Balanza:	Balanza analítica, capaz de pesar ± 0,1 mg.

Reactivos:

Agua:	Calidad para HPLC, (Cat. Baker n.º 4218-03) o equivalente
Acetonitrilo:	Calidad para HPLC, (Cat. Baker n.º 9017-03) o equivalente.
Ácido trifluoroacético (TFA):	Calidad espectrofotométrica, Aldrich (n.º de catálogo 302131) o equivalente.

15

Fase móvil:

Disolvente A:	Añadir 1000 ml de agua a un matraz apropiado. Añadir 1,0 ml de ácido trifluoroacético y mezclar. Desgasificar en línea durante el uso.
Disolvente B:	Añadir 1000 ml de acetonitrilo a un matraz apropiado. Añadir 1,0 ml de ácido trifluoroacético y mezclar. Desgasificar en línea durante el uso.

20 *Parámetros de HPLC*

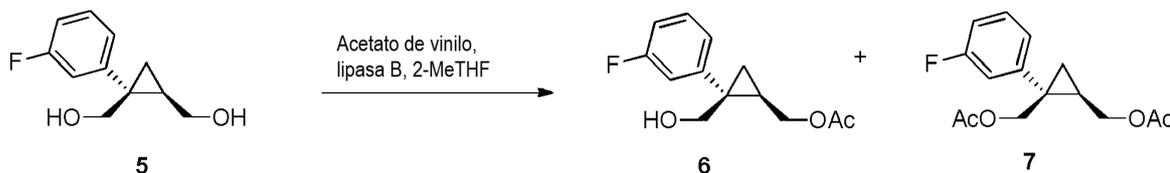
Parámetros cromatográficos

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 um 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.		
Temperatura:	40°C		
Tasa de flujo:	0,5 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse ± 0,1 ml/min para obtener tiempos de retención especificados.		
Gradiente:	Tiempo, min	% de disolvente A	% de disolvente B
	Inicial	95	5
	5	70	30
	9	60	40
	17	0	100
	20	0	100
	20,1	95	5
	30	95	5
Volumen de inyección:	4 µl		
Detección:	UV 220 nm		

Tiempo de adquisición de datos:	20 min
Tiempo de ejecución:	30 min

C. Preparación de acetatos de fórmula III. Ni los compuestos de fórmula III ni la preparación de los compuestos de fórmula III se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada, pero se conserva este ejemplo como información anterior útil.

5



Acetato de ((1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)ciclopropil)metilo (6). Se disolvió ((1S,2R)-1-(3-fluorofenil)ciclopropano-1,2-diol)dimetanol (5, 7,89 g, 0,040 mol, 1,0 equiv.) en 2-metil-THF (23,68 ml), bajo nitrógeno. Se añadió lipasa con resina acrílica (lipasa B de *Candida antarctica*, Sigma-Aldrich, Saint Louis, Missouri) (417,5 mg, 5,0% en p). Se añadió acetato de vinilo (5,56 ml, 0,060 mol, 1,5 equiv.), y se agitó la mezcla de reacción a 20-25°C mientras se monitorizaba la razón de monoacetato y diacetato (8-9 h) mediante HPLC y TLC (EtOAc/heptano = 1/1). Tras completarse la reacción, se eliminó la lipasa mediante filtración y se aclaró con 2-metil-THF (71,04 ml). Se combinaron el filtrado y el aclarado y se lavaron con disolución ac. de NaCl al 15% (27,63 ml) seguida de disolución acuosa de NaCl saturada (23,68 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida, entonces se destiló azeotrópicamente con 2-metil-THF hasta que el KF era menos de 1500 ppm para proporcionar el compuesto del título, acetato de ((1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)ciclopropil)metilo, 6 (9,59 g).

Acetato de ((1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)ciclopropil)metilo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (tt, $J = 19,4, 9,7$ Hz, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 11,9, 7,2$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 11,9, 8,3$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,58 - 1,49 (m, 1H), 1,15 (dd, $J = 8,8, 5,1$ Hz, 1H), 0,95 - 0,90 (m, 1H); ^{13}C RMN (126 MHz, CD_3OD) δ 173,03, 164,10 (d, $J_{\text{CF}} = 243,8$ Hz), 148,31 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 130,86 (d, $J_{\text{CF}} = 8,4$ Hz), 125,78 (d, $J_{\text{CF}} = 2,8$ Hz), 116,90 (d, $J_{\text{CF}} = 21,4$ Hz), 114,16 (d, $J_{\text{CF}} = 21,3$ Hz), 66,46, 65,77, 33,39, 24,73, 20,92, 16,79.

25

Método de HPLC para monitorizar la etapa de proceso B:

Equipos, reactivos y fase móvil:

30 Equipos:

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 μm 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.
Sistema de suministro de disolvente	Bomba cuaternaria de HPLC Agilent 1100, mezclado de baja presión, con un desgasificador en línea, o equivalente.
Automuestreador:	Automuestreador Agilent 1100, bucle variable, intervalo de 0,1 a 100 μl , o equivalente.
Detector:	Detector de red de diodos Agilent 1100 o equivalente.
Software cromatográfico:	Software Agilent ChemStation versión A.09.03 o superior para HPLC, Waters Empower 2 Build 2154, o equivalente.
Material de vidrio volumétrico:	Clase A.
Balanza:	Balanza analítica, capaz de pesar $\pm 0,1$ mg.

Reactivos:

Agua:	Calidad para HPLC, (Cat. Baker n.º 4218-03) o equivalente
Acetonitrilo:	Calidad para HPLC, (Cat. Baker n.º 9017-03) o equivalente.
Ácido trifluoroacético (TFA):	Calidad espectrofotométrica, Aldrich (n.º de catálogo 302131) o equivalente.

35

Fase móvil:

Disolvente A:	Añadir 1000 ml de agua a un matraz apropiado. Añadir 1,0 ml de ácido trifluoroacético y mezclar. Desgasificar en línea durante el uso.
Disolvente B:	Añadir 1000 ml de acetonitrilo a un matraz apropiado. Añadir 1,0 ml de ácido trifluoroacético y mezclar. Desgasificar en línea durante el uso.

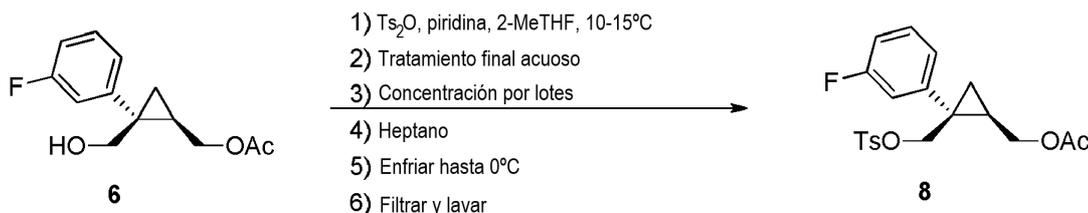
Parámetros de HPLC:

5

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 μ m 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.		
Temperatura:	40°C		
Tasa de flujo:	0,5 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse \pm 0,1 ml/min para obtener tiempos de retención especificados.		
Gradiente:	Tiempo, min	% de disolvente A	% de disolvente B
	Inicial	95	5
	5	70	30
	9	60	40
	17	0	100
	20	0	100
	20,1	95	5
	30	95	5
Volumen de inyección:	4 μ l		
Detección:	UV 220 nm		
Tiempo de adquisición de datos:	20 min		
Tiempo de ejecución:	30 min		

D. Preparación de compuestos de fórmula IV. Ni los compuestos de fórmula IV ni la preparación de los compuestos de fórmula IV se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada, pero se conserva este ejemplo como información anterior útil.

10



15

20

25

30

Acetato de ((1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-((tosiloxi)metil)ciclopropil)metilo (8). Se disolvió acetato de ((1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)ciclopropil)metilo (6, 9,59 g, 0,040 mol, 1,0 equiv.) en 2-metil-THF (95,9 ml), bajo nitrógeno. Se enfrió la disolución hasta 10-15°C y se añadió piridina (11,4 ml, 0,141 mol, 3,5 equiv.) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15°C. Se añadió anhídrido del ácido p-toluenosulfónico (15,76 g, 0,048 mol, 1,2 equiv.) sólido a la mezcla de reacción en porciones mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15°C. Se agitó la reacción a 10-15°C durante al menos 1 hora mientras se monitorizaba mediante HPLC y TLC (EtOAc/heptano = 1/1). Tras completarse la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua (38,4 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 25°C. Se lavó la fase orgánica dos veces con HCl 1 N (38,0 ml cada lavado) hasta pH 1-2 (segundo lavado acuoso), y entonces se lavó con disolución acuosa de NaHCO_3 saturada (33,6 ml) hasta pH \geq 7 seguida de disolución acuosa de NaCl saturada (23,98 ml). Se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 24,0 ml. Se añadió lentamente n-heptano (86,3 ml) con agitación. Se agitó la suspensión durante al menos 30 min a 20-22°C y entonces se agitó durante al menos 1 h a 0-5°C. Se filtró la suspensión y se lavó la torta al menos dos veces con n-heptano (se usaron 14,4 ml para cada lavado). Se secó la torta bajo nitrógeno y/o vacío para proporcionar el compuesto del título acetato de ((1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-((tosiloxi)metil)ciclopropil)metilo, (8, 11,05 g, 89,3% de ee) como un sólido de blanquecino a tostado.

Acetato de ((1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-((tosiloxi)metil)ciclopropil)metilo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (td, J = 8,0, 6,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,90 -

ES 2 733 750 T3

6,84 (m, 1H), 4,36 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 12,1, 6,3$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 12,1, 9,1$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,68 (tt, $J = 9,0, 6,3$ Hz, 1H), 1,19 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 1H), 1,00 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H); ^{13}C RMN(126 MHz, CD_3OD) δ 171,38, 162,58 (d, $J_{\text{CF}} = 244,6$ Hz), 144,92, 144,51 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 132,52, 129,73 (d, $J_{\text{CF}} = 8,5$ Hz), 129,51, 127,36, 124,50 (d, $J_{\text{CF}} = 2,9$ Hz), 115,47 (d, $J_{\text{CF}} = 21,8$ Hz), 113,45 (d, $J_{\text{CF}} = 21,3$ Hz), 74,17, 63,50, 28,94, 23,49, 20,11, 19,49, 15,67.

HRMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 415,0991; hallada 415,0973.

Método de HPLC para monitorizar la etapa de proceso D:

Fase móvil:

Disolvente A:	1000 ml de agua y 1,0 ml de ácido trifluoroacético
Disolvente B:	1000 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de ácido trifluoroacético

Parámetros de HPLC:

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 μm 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.		
Temperatura:	40°C		
Tasa de flujo:	0,5 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse $\pm 0,1$ ml/min para obtener tiempos de retención especificados.		
Gradiente:	Tiempo, min	% de disolvente A	% de disolvente B
	Inicial	95	5
	5	70	30
	9	60	40
	17	0	100
	20	0	100
	20,1	95	5
30	95	5	
Volumen de inyección:	2 μl		
Detección:	UV 215 nm		
Tiempo de adquisición de datos:	20 min		
Tiempo de ejecución:	30 min		

Ensayo de HPLC quiral para 8

TM-1257: Ensayo de HPLC quiral para 8

Equipos, reactivos y fase móvil:

Equipos:

Columna de HPLC:	AD-H 4,6 x 250 mm 5 μm , n.º de catálogo Chiral Tech 19325.
Sistema de suministro de disolvente:	Bomba cuaternaria de HPLC Agilent 1100, mezclado de baja presión con un desgasificador en línea, o equivalente.
Automuestreador:	Automuestreador Agilent 1100, intervalo de 0,1 a 100 μl , o equivalente.
Detector:	Detector de red de diodos Agilent 1100 o equivalente.
Software cromatográfico:	Software Agilent ChemStation versión A.09.03 o superior para HPLC, Waters Empower 2 Build 2154, o equivalente.
Material de vidrio volumétrico:	Clase A.
Pipeta volumétrica:	Clase A.
Balanza:	Balanza analítica, capaz de pesar $\pm 0,1$ mg.

Reactivos:

Hexanos:	Calidad para HPLC, EMD (n.º de catálogo HX0296-1) o equivalente.
2-Propanol:	Calidad para HPLC, J.T.Baker (n.º de catálogo 9095-03) o equivalente.

5 Fase móvil:

Fase móvil A:

10 Usando cilindros graduados apropiados, añadir 900 ml de hexanos y 100 ml de 2-propanol a un matraz apropiado. Mezclar bien y desgasificar en línea durante el uso.

Parámetros de HPLC:

15 Parámetros cromatográficos:

Columna de HPLC:	AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, n.º de catálogo Chiral Tech 19325, o equivalente.
Temperatura:	25°C
Tasa de flujo:	1,0 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse para obtener tiempos de retención especificados.
Isocrático:	Disolvente A
Volumen de inyección:	5,0 µl
Detección:	Detector UV 217 nm
Tiempo de adquisición:	20 min
Tiempo de reequilibrado:	No aplicable
Tiempo de ejecución total:	20 min

Cálculos:

20 Cálculo del % de exceso enantiomérico:

Calcular el % de exceso enantiomérico (% de ee) para 8 usando las áreas pico apropiadas obtenidas de cada análisis de muestra y la siguiente ecuación:

$$\% \text{ ee} = \frac{(A_8 - A_9)(100\%)}{(A_8 + A_9)}$$

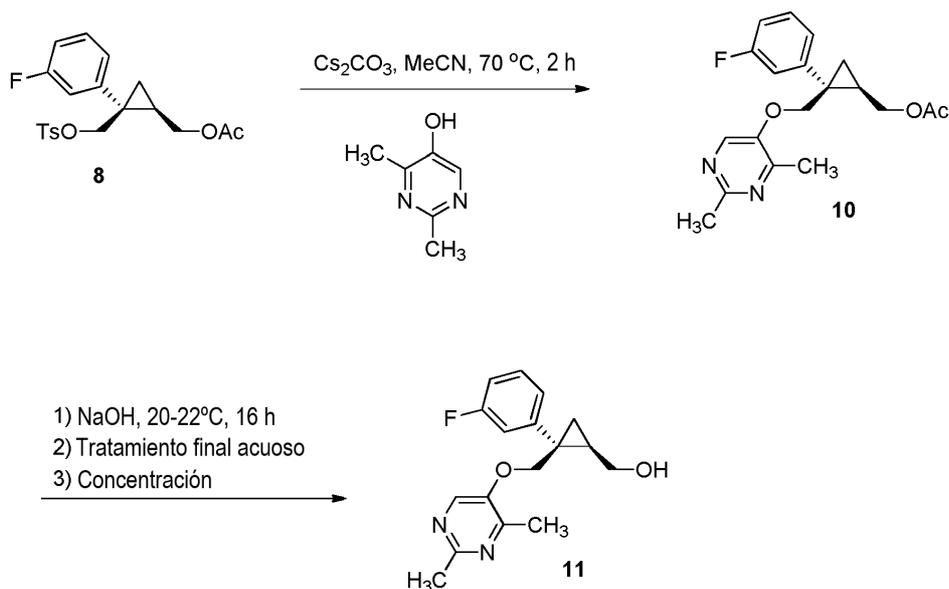
25 A_8 = Área pico promedio de 8 para cada muestra disolución

A_9 = Área pico promedio de 9 para cada muestra disolución

30 Nota: El compuesto 9 es el enantiómero del compuesto 8.

Se calculó un exceso enantiomérico al 89,3% para el compuesto 8.

35 E. Preparación de compuestos de fórmula V. Ni los compuestos de fórmula V ni la preparación de los compuestos de fórmula V se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada, pero se conserva este ejemplo como información anterior útil.



((1R,2S)-2-(((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-ciclopropil)metanol (11). Se disolvieron acetato de ((1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-(tosiloxi)metil)ciclopropilmetilo (8, 11,05 g, 0,028 mol, 1,0 equiv.), 2,4-dimetilpirimidin-5-ol (3,74 g, 0,030 mol, 1,07 equiv.) y carbonato de cesio (22,94 g, 1,8 equiv.) en ACN (110,5 ml), bajo nitrógeno. Se agitó la disolución vigorosamente y se calentó hasta 65-70°C durante 2-3 horas. Se monitorizó la reacción mediante HPLC y TLC (EtOAc/heptano = 1/1). Una vez completa, se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (71,82 ml) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a 20-25°C durante 10-16 h y se monitorizó mediante HPLC y TLC (EtOAc/heptano = 1/1). Una vez completada la reacción de hidrólisis, se diluyó la mezcla de reacción con MTBE (110,50 ml) y se agitó durante al menos 15 min. Se extrajo de vuelta la fase acuosa una vez con MTBE (55,25 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron una vez con disolución acuosa de NaCl saturada (33,15 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título; ((1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropil)metanol: (11, 8,51 g).

((1R,2S)-2-(((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-ciclopropil)metanol: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,33 (td, $J = 8,0, 6,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,01 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 22,5, 10,5$ Hz, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 1,23 (dd, $J = 8,9, 5,0$ Hz, 1H), 1,01 (dd, $J = 6,0, 5,3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162,48 (d, $J_{\text{CF}} = 243,0$ Hz), 158,91, 156,26, 149,51, 147,47 (d, $J_{\text{CF}} = 7,5$ Hz), 139,85, 130,35 (d, $J_{\text{CF}} = 8,5$ Hz), 124,72 (d, $J_{\text{CF}} = 2,5$ Hz), 115,54 (d, $J_{\text{CF}} = 21,3$ Hz), 113,43 (d, $J_{\text{CF}} = 20,9$ Hz), 72,73, 60,70, 29,23, 28,64, 24,94, 18,77, 17,06.

HRMS calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,1590; hallada 303,1517.

Método de HPLC para monitorizar la etapa de proceso E:

Preparación de muestras:

Combinar la mezcla de reacción (5 μl) con 1 ml de acetonitrilo, mezclar e inyectar.

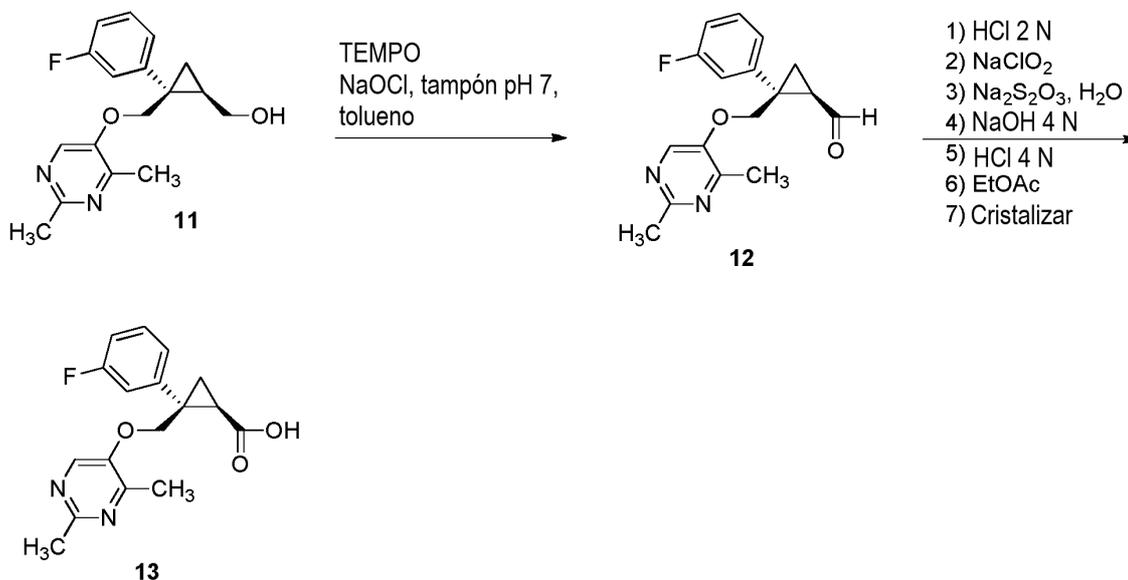
Resumen de condiciones de cromatografía:

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 μm 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.		
Temperatura:	40°C		
Tasa de flujo:	0,5 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse $\pm 0,1$ ml/min para obtener tiempos de retención especificados.		
Fase móvil A	1000 ml de agua y 1 ml de ácido trifluoroacético		
Fase móvil B	1000 ml de acetonitrilo y 1 ml de ácido trifluoroacético		
Gradiente:	Tiempo, min	% de disolvente A	% de disolvente B
	Inicial	95	5
	5	70	30
	9	60	40
	17	0	100

	20	0	100
	20,1	95	5
	30	95	5
Volumen de inyección:	3 µl		
Detección:	UV 215 nm		
Tiempo de adquisición de datos:	20 min		
Tiempo de ejecución:	30 min		
Tiempo de retención de 18 :	3,0 min ± 10%		
Tiempo de retención de 11 :	10,2 min ± 10%		
Tiempo de retención de 10 :	13,5 min ± 10%		
Tiempo de retención de 8 :	17,2 min ± 10%		

F. Preparación de compuestos de fórmula VII. Ni los compuestos de fórmula VII ni la preparación de los compuestos de fórmula VII se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada, pero se conserva este ejemplo como información anterior útil.

5



Ácido ((1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropano)carboxílico (13). Se disolvió ((1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropil)metanol (11, 87,5 g, 290 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (390 ml). A la mezcla se le añadió tampón de pH 7 (107 g, preparado a partir de 4,46 g de fosfato de sodio dibásico y 7,79 g de fosfato de sodio monobásico en 94,4 ml de agua) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (0,93 g, 5,9 mmol, 0,02 equiv.). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió gota a gota hipoclorito de sodio disolución (cloro activo al 5%, 383 ml, 304 mmol, 1,05 equiv.), manteniendo la temperatura interna por debajo de 9°C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico acuoso (2,0 M, 8,73 ml, 0,05 equiv.) seguido de una disolución de clorito de sodio (36,0 g, 318 mmol, 1,1 equiv.) en agua (87 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 26°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y entonces se enfrió hasta 10°C. Se añadió una disolución de tiosulfato de sodio (92 g, 579 mmol, 2,0 equiv.) en agua (177 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. Se agitó la mezcla durante 20 min, y entonces se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4 N, 87 ml, 348 mmol, 1,2 equiv.) hasta conseguir aproximadamente pH = 13. Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se detuvo la agitación y se permitió que se dividiesen las fases. Se recogió la fase acuosa inferior y se lavó la fase orgánica superior una vez con disolución de hidróxido de sodio 4 N (17 ml). Se acidificaron las fases acuosas combinadas con disolución acuosa de ácido clorhídrico (4 N, 17 ml) hasta pH = 4 y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 470 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl acuoso aproximadamente al 20% disolución (175 ml). Se concentraron las fases orgánicas mediante evaporación rotatoria para dar 96,84 g de aceite bruto. Se disolvió una parte (74 g) de este aceite bruto en acetonitrilo (400 ml) y se concentró hasta sequedad mediante evaporación rotatoria. Se añadió otra parte de acetonitrilo (400 ml) y se concentró de nuevo la mezcla hasta sequedad. Al residuo se le añadió acetonitrilo (370 ml). Se calentó la mezcla hasta 65°C dando como resultado una disolución transparente. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, entonces hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 6 h. Se filtró la mezcla y se lavó la torta húmeda con

acetonitrilo (2 x 74 ml). Se secó la torta a vacío con un barrido de nitrógeno, entonces en un horno de vacío a 20 torr y 40°C para proporcionar ácido (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (13, 56,9 g, 80% de rendimiento) como un sólido cristalino blanquecino.

5 Ácido (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,10 (td, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (dd, J = 7,7, 6,6 Hz, 1H), 1,63 - 1,54 (m, 2H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 172,65, 162,48 (d, J_{CF} = 243,6 Hz), 159,08, 156,24, 149,45, 145,15 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 139,60, 130,71 (d, J_{CF} = 8,5 Hz), 124,79 (d, J_{CF} = 2,6 Hz), 115,60 (d, J_{CF} = 21,8 Hz), 114,32 (d, J_{CF} = 20,8 Hz), 71,15, 33,92 (d, J_{CF} = 2,0 Hz), 26,46, 24,96, 19,72, 18,70.

HRMS calculada para C₁₇H₁₈FN₂O₃ [M+H]⁺ 317,1301; hallada 317,1298.

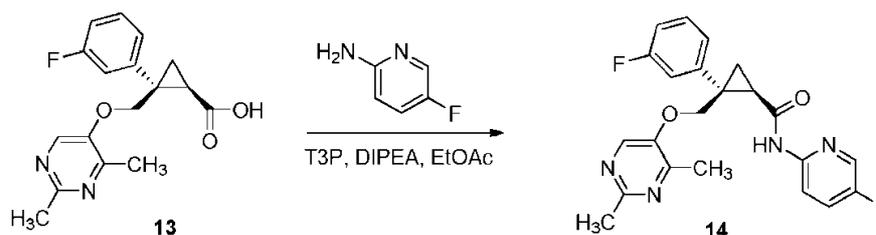
Preparación de muestras:

15 Transferir 10 µl de reacción mezcla a un vial de HPLC que contiene 1 ml de disolución para diluir, y mezclar mediante vórtex. Transferir 100 µl de esta disolución a un vial de HPLC que contiene 1 ml de disolución para diluir, y mezclar mediante vórtex. Esta es la disolución de muestra.

20 Resumen de condiciones de cromatografía:

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 µm 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.		
Temperatura:	40°C		
Tasa de flujo:	0,5 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse ± 0,1 ml/min para obtener tiempos de retención especificados.		
Fase móvil A	1000 ml de agua y 1 ml de ácido trifluoroacético		
Fase móvil B	1000 ml de acetonitrilo y 1 ml de ácido trifluoroacético		
Gradiente:	Tiempo, min	% de disolvente A	% de disolvente B
	Inicial	95	5
	5	70	30
	9	60	40
	17	0	100
	20	0	100
	20,1	95	5
	30	95	5
Volumen de inyección:	3 µl		
Detección:	UV 220 nm		
Tiempo de adquisición de datos:	20 min		
Tiempo de ejecución:	30 min		
Tiempo de retención de 11 :	10,2 min ± 10%		
Tiempo de retención de 12 :	11,7 min ± 10%		
Tiempo de retención de 13 :	10,6 min ± 10%		

G. Preparación de compuestos de fórmula IX



(1R,2S)-2-(((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (14). Se disolvieron ácido (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico (13, 12,80 g, 0,040 mol, 1,0 equiv.), y 2-amino-5-fluoropiridina (4,76 g, 0,0425 mol, 1,05 equiv.) en acetato de etilo (102,4 ml), bajo nitrógeno. Se enfrió la disolución hasta 0-5°C y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (14,10 ml, 0,081 mol, 2,0 equiv.) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna a 0-15°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0-10°C durante 20-30 minutos. Se añadió anhídrido *n*-propilfosfónico (T3P; disolución al 50% p/p en acetato de etilo, 36,1 g, 1,4 equiv.) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna a 0-15°C. Se agitó la reacción a 20-25°C durante al menos 20-24 horas y se monitorizó mediante HPLC y TLC (EtOAc/heptano = 1/1). Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0-5°C y entonces se extinguió con agua (64,0 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10-15°C. Se extrajo de vuelta la fase acuosa una vez con MTBE (76,8 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron una vez con disolución acuosa de NaHCO₃ saturada (38,4 ml) y una vez con agua (38,4 ml). Se trató con un filtro pulidor la fase orgánica y se aclaró el filtro con MTBE (12,8 ml). Entonces se concentró la fase orgánica a presión reducida hasta un volumen agitable mínimo. Se añadió acetato de etilo (60,8 ml) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla hasta no más de 50°C para conseguir una disolución transparente. Se añadió lentamente *n*-heptano (86,3 ml) con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 20-25°C y se agitó la suspensión durante al menos 1 h a 20-25°C y entonces se agitó al menos durante 1 h a 0-5°C. Se filtró la suspensión y se lavó la torta dos veces con heptano/acetato de etilo 5:1 (2 x 12,8 ml). Se secó la torta bajo nitrógeno y/o vacío para proporcionar el compuesto del título, (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, (14, 12,54 g, >99% de ee) como un sólido de blanco a blanquecino.

(1R,2S)-2-(((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,62 (tt, *J* = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,40 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,49 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ 168,68, 161,98 (d, *J*_{CF} = 242,3 Hz), 158,46, 155,15, 155,38 (d, *J*_{CF} = 247,9 Hz), 148,90, 148,51, 145,00 (d, *J*_{CF} = 7,7 Hz), 139,37, 135,15 (d, *J*_{CF} = 24,9 Hz), 130,06 (d, *J*_{CF} = 8,4 Hz), 125,05 (d, *J*_{CF} = 19,5 Hz), 124,70 (d, *J*_{CF} = 2,6 Hz), 115,71 (d, *J*_{CF} = 21,7 Hz), 114,20 (d, *J*_{CF} = 4,1 Hz), 113,70 (d, *J*_{CF} = 20,9 Hz), 70,80, 34,09 (d, *J*_{CF} = 1,9 Hz), 26,90, 24,38, 18,37, 17,78.

HRMS calculada para C₂₂H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ 411,1627; hallada 411,1632.

Preparación de muestras:

Transferir 500 µl de mezcla de reacción a un vial de HPLC que contiene 500 µl acetonitrilo y mezclar mediante vórtex.

Resumen de condiciones de cromatografía:

Columna de HPLC:	Waters SunFire C18, 3,5 µm 3 x 150 mm, n.º de catálogo Waters 186002544.		
Temperatura:	40°C		
Tasa de flujo:	0,5 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse ± 0,1 ml/min para obtener tiempos de retención especificados.		
Fase móvil A	1000 ml de agua y 1 ml de ácido trifluoroacético		
Fase móvil B	1000 ml de acetonitrilo y 1 ml de ácido trifluoroacético		
Gradiente:	Tiempo, min	% de disolvente A	% de disolvente B
	Inicial	95	5
	5	70	30
	9	60	40
	17	0	100
	20	0	100
	20,1	95	5
30	95	5	
Volumen de inyección:	2 µl		
Detección:	UV 220 nm		
Tiempo de adquisición de datos:	20 min		
Tiempo de ejecución:	30 min		

ES 2 733 750 T3

Tiempos de retención: 13	10,6 min ± 10%
14	13,2 min ± 10%
Acetato de etilo	7,5 min ± 10%

Ensayo de HPLC quiral para (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (14)

5 TM-1186: Ensayo de HPLC quiral para el compuesto 14

Equipos, reactivos y fase móvil:

Equipos:

10

Columna de HPLC:	CHIRALPAK AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, n.º de catálogo Chiral Technologies 19325, o equivalente.
Sistema de suministro de disolvente:	Bomba cuaternaria de HPLC Agilent 1100, mezclado de baja presión con un desgasificador en línea, o equivalente.
Automuestreador:	Automuestreador Agilent 1100, intervalo de 0,1 a 100 µl, o equivalente.
Detector:	Detector de longitud de onda variable Agilent 1100 o equivalente.
Software cromatográfico:	Software Agilent ChemStation versión A.09.03 o superior para HPLC, Waters Empower 2 Build 2154, o equivalente.
Material de vidrio volumétrico:	Clase A.
Pipeta volumétrica:	Clase A.
Balanza:	Balanza analítica, capaz de pesar ± 0,1 mg.

Reactivos:

Heptano:	Calidad para HPLC, EMD (n.º de catálogo HX0078-1) o equivalente.
2-Propanol:	Calidad para HPLC, EMD (n.º de catálogo PX1838-1) o equivalente.

15 Fase móvil:

Fase móvil A:	Añadir 1000 ml de heptano a un matraz apropiado. Mezclar bien y desgasificar en línea durante el uso.
Fase móvil B:	Añadir 1000 ml de 2-propanol a un matraz apropiado. Mezclar bien y desgasificar en línea durante el uso.

Parámetros de HPLC:

20 Parámetros cromatográficos:

Columna de HPLC:	CHIRALPAK AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, n.º de catálogo Chiral Technologies 19325, o equivalente.
Temperatura:	35°C
Tasa de flujo*:	1,0 ml/min. La tasa de flujo puede ajustarse para obtener tiempos de retención especificados.
Gradiente:	Isocrático, fase móvil A/fase móvil B 80/20 (v/v)
Volumen de inyección:	5,0 µl
Detección:	Detector UV 282 nm
Tiempo de adquisición:	15 min
Tiempo de reequilibrado:	N/A
Tiempo de ejecución total:	15 min

Cálculos:

Cálculo del % de exceso enantiomérico:

- 5 Calcular el % de exceso enantiomérico (% de ee) para 14 usando las áreas pico apropiadas obtenidas de cada análisis de muestra y la siguiente ecuación:

$$\% \text{ ee} = \frac{(A_{14} - A_{15}) (100\%)}{(A_{14} + A_{15})}$$

- 10 A_{14} = Área pico promedio de 14 para cada disolución de muestra

A_{15} = Área pico promedio de 15 para cada disolución de muestra

Nota: El enantiómero del compuesto 14 es el compuesto 15.

- 15 Se calculó un exceso enantiomérico al >99% para el compuesto 14.

Procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula IX

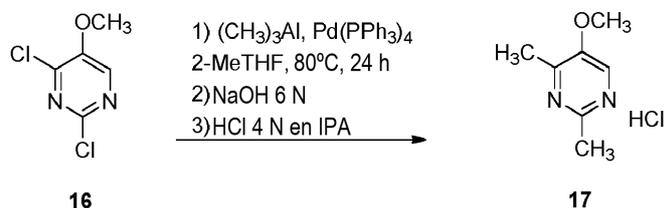
- 20 **(1R,2S)-2-(((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (14).**

Se disolvieron ácido (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (13, 12,80 g, 0,040 mol, 1,0 equiv.), 2-amino-5-fluoropiridina (4,76 g, 0,0425 mol, 1,05 equiv.) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU; 16,16 g, 0,0425 mol, 1,05 equiv.) en DMF (64,0 ml), bajo nitrógeno. Se enfrió la disolución hasta 0-5°C y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (14,10 ml, 0,081 mol, 2,0 equiv.) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10°C. Se agitó la reacción a 20-25°C durante al menos 20-24 horas y se monitorizó mediante HPLC y TLC (EtOAc/heptano = 1/1). Si el ácido (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropano-carboxílico era > 2%, se añadió hexafluorofosfato *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio adicional (basado en la conversión) a 20-25°C, y entonces se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (basada en la conversión) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10°C. Si el ácido (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico era ≤ 2%, pero la conversión al compuesto del título a partir del producto intermedio era < 97%, se añadió 2-amino-5-fluoropiridina adicional (basada en la conversión) a la mezcla de reacción a 20-25°C. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con MTBE (51,2 ml) y se enfrió hasta 0-5°C. Se extinguió con agua (64,0 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10-15°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta 20-25°C y se añadió MTBE (76,8 ml). Se extrajo de vuelta la fase acuosa una vez con MTBE (128,0 ml) y una vez con tolueno (102,4 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron una vez con disolución acuosa de NaHCO₃ saturada (38,4 ml) y con disolución ac. de NaCl al 18% (2 x 32,0 ml). Se analizó el subproducto HATU en la fase orgánica: si era > 0,2%, eran necesarios lavados con disolución ac. de NaCl al 18% adicionales. Se trató con un filtro pulidor la fase orgánica y se aclaró el filtro con MTBE (12,8 ml). Entonces se concentró a presión reducida hasta un volumen agitable mínimo. El tolueno residual en el residuo era ≤ 10%. Se añadió acetato de etilo (60,8 ml) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla hasta no más de 50°C para conseguir una disolución transparente. Se enfrió la disolución hasta 20-25°C y se añadió *n*-heptano (86,3 ml) lentamente con agitación. Se agitó la suspensión durante al menos 30 min a 20-25°C y entonces se agitó al menos durante 1 h a 0-5°C. Se filtró la suspensión y se lavó la torta con heptano/acetato de etilo 5:1 (2 x 12,8 ml). Se secó la torta bajo nitrógeno y/o vacío para proporcionar el compuesto del título, (1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, (14, 11,65 g) como un sólido de blanco a blanquecino.

50 (1R,2S)-2-(((2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,62 (tt, *J* = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,40 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,49 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,68, 161,98 (d, *J*_{CF} = 242,3 Hz), 158,46, 155,15, 155,38 (d, *J*_{CF} = 247,9 Hz), 148,90, 148,51, 145,00 (d, *J*_{CF} = 7,7 Hz), 139,37, 135,15 (d, *J*_{CF} = 24,9 Hz), 130,06 (d, *J*_{CF} = 8,4 Hz), 125,05 (d, *J*_{CF} = 19,5 Hz), 124,70 (d, *J*_{CF} = 2,6 Hz), 115,71 (d, *J*_{CF} = 21,7 Hz), 114,20 (d, *J*_{CF} = 4,1 Hz), 113,70 (d, *J*_{CF} = 20,9 Hz), 70,80, 34,09 (d, *J*_{CF} = 1,9 Hz), 26,90, 24,38, 18,37, 17,78.

- 60 HRMS calculada para C₂₂H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ 411,1627; hallada 411,1632.

H. Preparación de compuestos de fórmula VI. Ni los compuestos de fórmula VI ni la preparación de los compuestos de fórmula VI se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada, pero se conserva este ejemplo como información anterior útil.



5

16

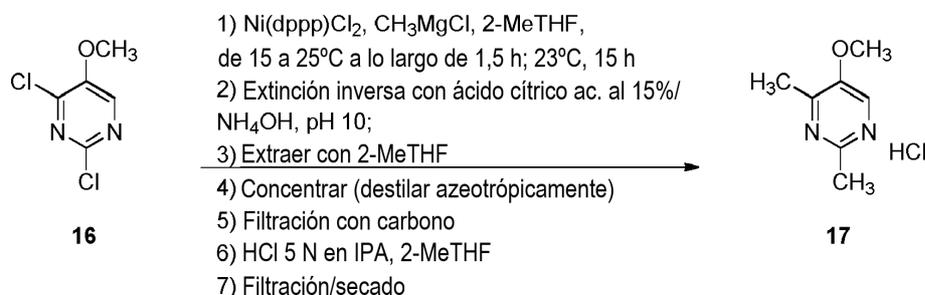
17

Cloruro de 5-metoxi-2,6-dimetilpirimidin-1-io (17). Se disolvió 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (16, 400 g, 2,23 mol, 1,0 equiv) en 2-metiltetrahydrofurano (4,0 l). En esta mezcla se cargó trimetilaluminio (2,0 M en heptano, 2200 ml, 2,0 equiv.), manteniendo la temperatura interna por debajo de 35°C. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (25,8 g, 0,022 mol, 0,01 equiv.) y se calentó la mezcla hasta 80°C. Se agitó la mezcla durante 24 h a 80°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente a una disolución acuosa de hidróxido de sodio (6 N, 4,0 l) fría (5-10°C), manteniendo la temperatura interna de la disolución de extinción por debajo de 15°C (precaución: desprendimiento de gas metano). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se permitió que se agitase durante 30 min, tras lo cual se detuvo la agitación y se permitió que se dividiesen las fases. Se separaron las fases. Se filtró la fase orgánica superior a través de una columna de carbón empaquetada previamente (200 g) con ayuda de 2-metiltetrahydrofurano adicional (1,0 l). Se concentró la disolución hasta 2/3 del volumen. Se diluyó la mezcla con 2-metiltetrahydrofurano nuevo (4,0 l) y entonces se concentró a vacío hasta que se habían recogido 4,0 l de destilado. A la disolución restante se le añadió lentamente una disolución de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico (5 M, 670 ml, 3,35 mol, 1,5 equiv.) dando como resultado la precipitación de un sólido cristalino. Se agitó la suspensión durante 1 h y se filtró. Se lavó la torta húmeda con 2-metiltetrahydrofurano (800 ml) y entonces se secó a vacío con un barrido de nitrógeno para proporcionar cloruro de 5-metoxi-2,6-dimetilpirimidin-1-io (17, 279 g, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

Cloruro de 5-metoxi-2,6-dimetilpirimidin-1-io: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 160,14, 155,22, 150,35, 134,89, 57,02, 21,80, 18,46.

25

HRMS calculada para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 139,0871; hallada 139,0874.



30

16

17

Cloruro de 5-metoxi-2,6-dimetilpirimidin-1-io (17). Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, un embudo adicional, una sonda de temperatura y entrada de N_2 secuencialmente con 2-MeTHF (330 ml, 10,5 vol, contenido en agua: <300 ppm), 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (16, 30,0 g, 0,164 mol) (FWD Chem, Shanghai, China, o Amfinecom, Inc., St. Petersburg, VA) y $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (1,4 g, 2,6 mmol, 1,6% en moles). Se desgasificó la mezcla resultante mediante evacuación con presión reducida seguida de purgado con gas nitrógeno (3 veces a temperatura ambiente). Se enfrió la mezcla resultante hasta 15°C y se añadió una disolución de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (125 ml, 2,25 equiv.) a través de un embudo de goteo manteniendo la temperatura interna a 15-25°C a lo largo de un periodo de 1,5 h (Nota: primero se añadieron lentamente 6 ml de MeMgCl a 15-20°C y se envejecieron durante 15 min para activar el catalizador). Se aclaró el embudo de goteo con 2-MeTHF (15 ml). Tras la adición del MeMgCl , se calentó la reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h con la ayuda de un baño de agua de enfriamiento. Se agitó la reacción durante 13 h a temperatura ambiente con enfriamiento con baño de agua (En este punto, la HPLC indicó que la reacción se había completado. Se precipitó sal de magnesio como una suspensión de color amarillo dorado). Se transfirió la suspensión resultante a la disolución acuosa de ácido cítrico al 15% (300 ml) enfriada previamente (10°C) a través de una cánula a una tasa tal, como para mantener la temperatura por debajo de 30°C y se agitó vigorosamente la mezcla bifásica durante 15 min. Se aclaró el matraz de reacción con 2-MeTHF (60 ml). Tras agitar durante 15 min, se añadió hidróxido de amonio (28%, 150 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30°C (el pH de la fase ac.: ~10). Se agitó la mezcla bifásica durante 15 min adicionales. En este punto, se añadió cloruro de sodio (83 g) y se permitió que se disolviese (~20 min). Tras la separación de fases, la fase acuosa se extrajo de vuelta con 2-MeTHF (300 ml). Tras un corte de fases, se combinaron las fases orgánicas, se concentraron y se secaron azeotrópicamente (por debajo de 40°C)

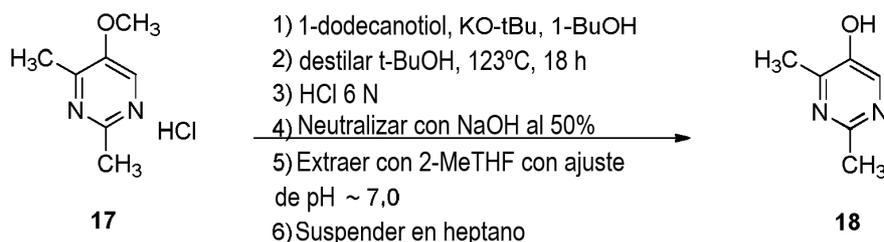
50

mediante lavado con 2-MeTHF (300 ml). Se filtró la sal inorgánica precipitada a través de un filtro CUNO en línea y se aclaró con 120 ml de 2-MeTHF. Se combinó el aclarado con el filtrado inicial.

Formación y aislamiento de sal: Se trató la pirimidina bruta en 2-MeTHF (volumen total 270 ml) con HCl 5 N en 2-isopropanol (33 ml, 0,165 mol) a 10°C. Se enfrió la suspensión hasta -10 ~ -15°C a lo largo de 30 min y se envejeció durante unos 30 min adicionales a esta temperatura. Se filtró la suspensión resultante y se aclaró con 2-MeTHF enfriado previamente (45 ml, -15°C). Se secó la torta húmeda a vacío con un barrido de nitrógeno durante la noche para dar 22,2 g (77,4%) de sal de HCl de 2,4-dimetil-5-metoxi-pirimidina, 17, como un sólido cristalino de color de amarillo a naranja.

Cloruro de 5-metoxi-2,6-dimetilpirimidin-1-ilo: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 160,14, 155,22, 150,35, 134,89, 57,02, 21,80, 18,46.

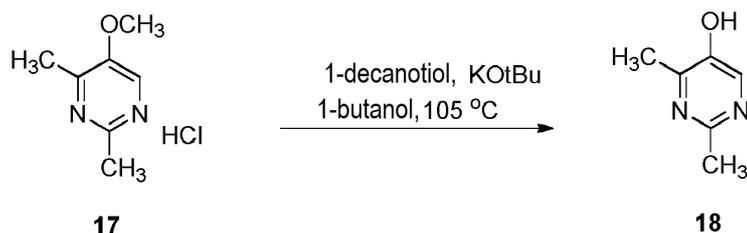
HRMS calculada para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 139,0871; hallada 139,0874.



2,4-Dimetilpirimidin-5-ol (18). Se añadió 1-butanol (158 ml) al matraz de reacción que estaba equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, una entrada de nitrógeno y equipos de destilación. Se enfrió el disolvente hasta 10-15°C y se cargó *t*-butóxido de potasio (33,7 g, 0,3 mol) en 3 partes manteniendo una temperatura interna de menos de 40°C. Se añadió 1-dodecanotiol (43,2 ml, 0,18 mol) a la suspensión resultante y se agitó a 20-25°C durante 30 min. Se añadió 1-dodecanotiol (43,2 ml, 0,18 mol) a la suspensión y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante unos 30 min adicionales. A continuación, se añadió cloruro de 5-metoxi-2,6-dimetilpirimidin-1-ilo, 17, (21 g, 0,12 mol) en 3 partes con agitación eficiente y se aclaró la entrada con 1-butanol (10 ml). Se desgasificó el matraz de reacción con vacío y se purgó con nitrógeno (3X) y entonces se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 117~120°C y se recogió terc-butanol volátil (~30 ml). Entonces, se envejeció la reacción a temperatura de reflujo (120-125°C) durante 20 h (la conversión fue del 99,5%). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 10-15°C y se cargó HCl 6 N (90 ml) a 10-15°C. Se añadió agua desionizada (63 ml) y se envejeció la reacción durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió heptano (126 ml), se agitó durante 15 min y se permitió que se dividiese durante 15 min. Se drenó la fase acuosa inferior que contenía producto a un recipiente adecuado. Se extrajo la fase orgánica superior con una disolución de agua combinada (84 ml), HCl 6 N (21 ml) y MeOH (42 ml). Se extrajo de vuelta la fase orgánica con agua (42 ml). Se combinaron las fases acuosas y se enfrió hasta 10-15°C. Se ajustó el pH de la fase acuosa a 6,8-7,2 con hidróxido de sodio al 50% (26 ml). Se añadió cloruro de sodio (37,8 g) y se agitó la reacción durante 30 min. Se cargó 2-MeTHF (140 ml), se agitó durante 15 min y se permitió que se dividiese. Se extrajo de vuelta la fase acuosa dos veces con 2-MeTHF (140 ml) con ajuste de pH de la fase acuosa tras cada extracción (0,5 ml de HCl 6 N, el pH deseado en la fase acuosa es 6,8 ~ 7,2). Nota: El pH de la fase acuosa aumentó ligeramente tras cada extracción y por consiguiente debe ajustarse (con 0,25 ml de HCl 6 N). Se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida hasta un volumen agitable mínimo manteniendo la temperatura interna por debajo de 40°C. Se secó azeotrópicamente la disolución concentrada con 2-MeTHF (3 x 65 ml) y entonces se cargó 2-MeTHF para ajustar el volumen de disolvente final a 100 ml (debe disolverse cualquier producto en la pared del reactor). Se eliminó mediante filtración el material inorgánico insoluble usando un embudo de vidrio sinterizado. Se aclararon el reactor y el recipiente de filtración con 2-MeTHF (40 ml). Se concentró el filtrado a una presión reducida manteniendo la temperatura interna por debajo de 40°C hasta aproximadamente 60 ml del volumen de lote total. A continuación se extinguió la reacción con heptano (4 x 80 ml) y se ajustó el volumen de lote final a un volumen total de 65 ml. Entonces, se enfrió la mezcla de suspensión hasta 0-5°C a lo largo de 30 min y se envejeció durante 1 h a esta temperatura. Se filtró la suspensión resultante y se aclaró la torta húmeda con heptano (63 ml) enfriado previamente (0-5°C). Se secó la torta húmeda a vacío con un lavado de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 h para proporcionar 11,6 g de 2,4-dimetilpirimidin-5-ol, (18, 78~85% de rendimiento).

2,4-Dimetilpirimidin-5-ol: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,28 (s, 1H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 157,24, 153,71, 147,60, 141,80, 24,39, 18,33.

HRMS calculada para $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 125,0715; hallada 125,0720.



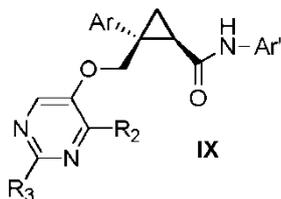
Preparación alternativa de 2,4-dimetilpirimidin-5-ol (18). En un matriz de fondo redondo de 22 litros se cargó terc-butóxido de potasio (1200 g, 11 mol, 3,5 equiv.) y 1-butanol (2700 ml). Se agitó la mezcla durante 40 min y entonces se añadió 1-decanol (1300 ml, 6,1 mol, 2,0 equiv.). A la suspensión resultante se le añadió por partes cloruro de 5-metoxi-2,6-dimetilpirimidin-1-io (17, 532 g, 3,05 mol, 1,0 equiv.), usando una cantidad mínima de 1-butanol para aclarado según fue necesario. Se calentó la mezcla hasta 105-110°C y se agitó durante 24 horas a esta temperatura. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente una disolución acuosa de ácido clorhídrico (6 N, 2000 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 35°C. Se añadió heptano (2700 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se detuvo la agitación y se separaron las fases. Se lavó de vuelta la fase orgánica superior con disolución de HCl 6 N adicional (1000 ml). Se combinaron las fases acuosas y se neutralizaron mediante la adición de disolución acuosa de hidróxido de sodio (50% p/p, 789 ml) a pH = 7-8, entonces se extrajeron con 2-metiltetrahydrofurano (2 x 3000 ml). Se eliminó el 2-metiltetrahydrofurano mediante destilación a vacío y se reemplazó por heptano (3000 ml). Se concentró la mezcla hasta casi sequedad y se añadió heptano (1300 ml). Se filtró la suspensión resultante y se lavó la torta húmeda con heptano (3 x 400 ml). Se secó la torta a vacío con un barrido de nitrógeno para proporcionar 2,4-dimetilpirimidin-5-ol (18, 281 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

2,4-Dimetilpirimidin-5-ol: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 157,24, 153,71, 147,60, 141,80, 24,39, 18,33.

HRMS calculada para $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 125,0715; hallada 125,0720.

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IX:



5

en la que:

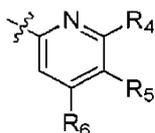
10

en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

15

R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆; y

Ar' es un grupo piridina:



20

en el que:

R₄ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;

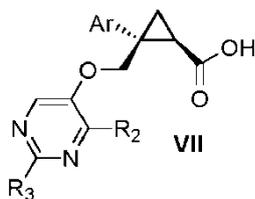
25

R₅ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

R₆ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ y ciano;

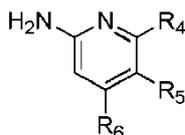
30

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:



35

en la que Ar, R₂ y R₃ son tal como se indicó anteriormente,
con un compuesto de fórmula X:



X

40

en la que R₄, R₅, y R₆ son tal como se indicó anteriormente,

llevándose a cabo dicha reacción en un disolvente orgánico en presencia de una amina orgánica y un agente de acoplamiento de amida,

para preparar dicho compuesto de fórmula IX.

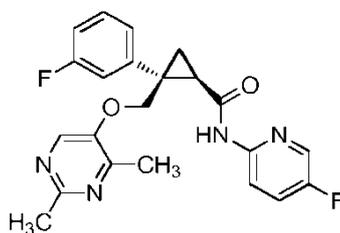
2.- El proceso según la reivindicación 1, en el que Ar no está sustituido o está sustituido 1-3 veces con un halógeno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: cloro, fluoro, bromo y yodo, y R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

3.- El proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en: acetato de etilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetona, tolueno, acetonitrilo y diclorometano.

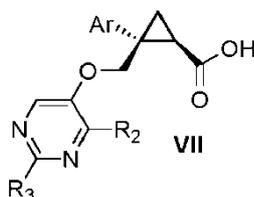
4.- El proceso según cualquier reivindicación anterior, en el que dicho agente de acoplamiento de amida es un anhídrido alquilfosfónico; opcionalmente

en el que dicho agente de acoplamiento de amida es un anhídrido propilfosfónico tal como anhídrido tri-n-propilfosfónico.

5.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho compuesto de fórmula IX es:



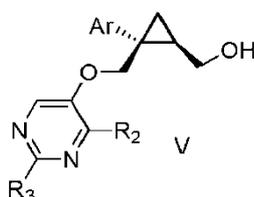
6.- El proceso según cualquier reivindicación anterior, en el que dicho compuesto de fórmula VII,



en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆,

se produce mediante un proceso que comprende: oxidar un compuesto de fórmula V:



en la que Ar, R₂ y R₃ son tal como se indicó anteriormente,

con hipoclorito de sodio y clorito de sodio,

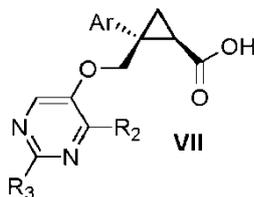
para preparar de ese modo dicho compuesto de fórmula VII.

7.- El proceso según la reivindicación 6, en el que dicha oxidación con hipoclorito de sodio y clorito de sodio se lleva a cabo simultáneamente.

8.- El proceso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que dicha oxidación se cataliza con una cantidad eficaz de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO).

9.- El proceso según cualquier reivindicación anterior, en el que dicho compuesto de fórmula VII:

5



en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

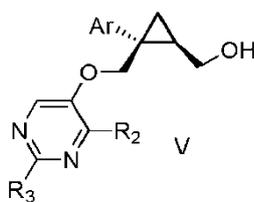
10

R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆,

se produce mediante un proceso que comprende las etapas de :

15

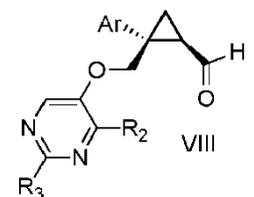
a) oxidar un compuesto de fórmula V:



20

en la que Ar, R₂ y R₃ son tal como se indicó anteriormente,

con un primer agente oxidante, para formar un aldehído de fórmula VIII:



25

en la que Ar, R₂ y R₃ son tal como se indicó anteriormente; y entonces

b) oxidar el aldehído de fórmula VIII con un segundo agente oxidante, para preparar de ese modo dicho compuesto de fórmula VII.

30

10.- El proceso según la reivindicación 9, en el que el primer agente oxidante es hipoclorito de sodio.

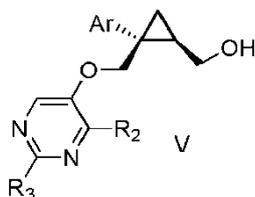
11.- El proceso según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que dicha oxidación de la etapa a) se cataliza con una cantidad eficaz de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO).

35

12.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el segundo agente oxidante es clorito de sodio.

13.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en el que dicho compuesto de fórmula V,

40

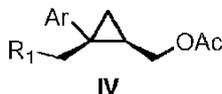


5 en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆,
10 que comprende las etapas de:

a) agitar una mezcla de:

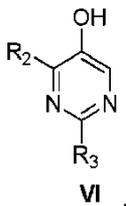
15 i) un compuesto de fórmula IV:



en la que Ar es tal como se proporcionó anteriormente; y

20 R₁ es un grupo saliente,

ii) una pirimidina sustituida de fórmula VI:



25 en la que R₂ y R₃ son tal como se indicó anteriormente;

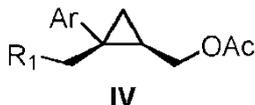
iii) una base; y

30 iv) un disolvente orgánico,

a una temperatura de desde 65-70°C, durante de 1 a 12 horas; y entonces

35 b) hacer reaccionar la mezcla con una base acuosa durante un tiempo de desde 2 hasta 20 horas, para preparar de ese modo dicho compuesto de fórmula V.

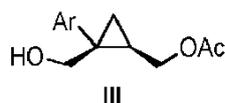
14.- El proceso según la reivindicación 13, en el que dicho compuesto de fórmula IV:



40 en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

45 R₁ es un grupo saliente de éster de sulfonato,

se produce mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



en la que Ar es tal como se proporcionó anteriormente,

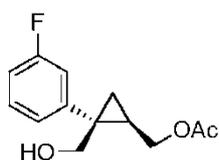
5 con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, cloruro de nosilo, cloruro de toluenosulfonilo, anhídrido toluenosulfónico y anhídrido metanosulfónico, en el que dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico en presencia de una base,

para preparar de ese modo dicho compuesto de fórmula IV.

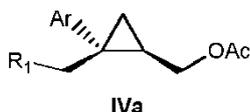
10 15.- El proceso según la reivindicación 14, en el que la base es una amina orgánica o carbonato de potasio.

16.- El proceso según la reivindicación 14 o 15, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en: diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo y acetato de etilo.

15 17.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que dicho compuesto de fórmula III es:



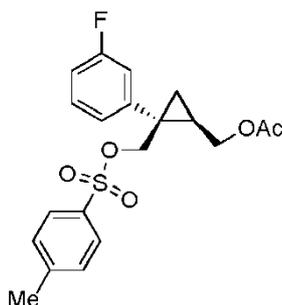
20 18.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en el que el compuesto de fórmula IV tiene la estereoquímica absoluta de fórmula IVa:



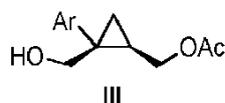
25 en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆, y R₁ es un grupo saliente de éster de sulfonato;

en el que el compuesto tiene un exceso enantiomérico (ee) del estereoisómero de fórmula IVa de al menos el 80%.

30 19.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en el que dicho compuesto es:



35 20.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en el que dicho compuesto de fórmula III:



40 en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆,

se produce mediante un proceso que comprende hacer reaccionar una mezcla de:

i) un compuesto de fórmula Ia:



en la que Ar es tal como se proporcionó anteriormente,

ii) acetato de vinilo,

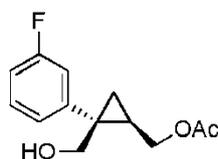
iii) una lipasa, y

iv) un disolvente orgánico,

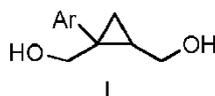
durante un tiempo de desde 5 hasta 36 horas, para preparar de ese modo el compuesto de fórmula III.

21.- El proceso según la reivindicación 20, en el que dicha lipasa es una lipasa de *Candida antarctica*.

22.- El proceso según la reivindicación 20 o 21, en el que dicho compuesto de fórmula III es:



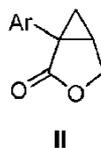
23.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que un compuesto de fórmula I:



en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆,

se produce mediante un proceso que comprende las etapas de:

i) proporcionar una composición que comprende un disolvente orgánico y un compuesto de fórmula II:



en la que Ar es tal como se proporcionó anteriormente, y dicha composición está a una temperatura de desde -30 hasta 40°C; y

ii) añadir a dicha composición un agente reductor de hidruro que reduce dicho compuesto de fórmula II a dicho compuesto de fórmula I,

para preparar de ese modo dicho compuesto de fórmula I que tiene la estereoquímica absoluta de fórmula Ia:



en la que Ar es tal como se proporcionó anteriormente.

24.- El proceso según la reivindicación 23, en el que Ar está sustituido 1-3 veces con un halógeno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: cloro, fluoro, bromo y yodo.

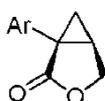
25.- El proceso según la reivindicación 23 o 24, en el que el disolvente orgánico es un disolvente de hidrocarburo aromático, un disolvente de hidrocarburo alifático, un disolvente de hidrocarburo halogenado o un disolvente de éter.

5 26.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en el que el agente reductor de hidruro se selecciona del grupo que consiste en: borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y tributoxialuminio, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de cinc y trietilborohidruro de litio.

10 27.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en el que el agente reductor de hidruro es borohidruro de litio o trietilborohidruro de litio.

28.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, que comprende además la etapa de extinguir la reducción añadiendo a dicha composición un ácido acuoso suave.

15 29.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 23-28, en el que el compuesto de fórmula II tiene la estereoquímica absoluta de fórmula IIa:

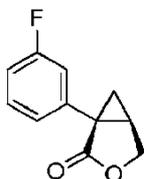


IIa

20 en la que Ar es fenilo, fenilo que puede no estar sustituido, o estar sustituido 1-3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆, y

el compuesto de fórmula II tiene un exceso enantiomérico (ee) del estereoisómero de fórmula IIa de al menos el 80%.

25 30.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 23-29, en el que el compuesto de fórmula II es el compuesto:



30 31.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 23-30, en el que el compuesto de fórmula I tiene un exceso enantiomérico (ee) del estereoisómero de fórmula Ia de al menos el 80%.

35 32.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 23-31, en el que el compuesto de fórmula I es:

