

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 976**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/12** (2006.01)

**C07D 213/69** (2006.01)

**C07D 213/78** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2014 PCT/US2014/068008**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15084763**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2014 E 14866855 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3077376**

54 Título: **Proceso para fabricar inhibidores de la transcriptasa inversa**

30 Prioridad:

**04.12.2013 US 201361911686 P**  
**26.06.2014 US 201462017542 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.05.2020**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**CAO, YANG;**  
**GAUTHIER, DONALD R. JR.;**  
**HUMPHREY, GUY R.;**  
**ITOH, TETSUJI;**  
**JOURNET, MICHEL;**  
**QIAN, GANG;**  
**SHERRY, BENJAMIN D. y**  
**TSCHAEN, DAVID M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 759 976 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

Proceso para fabricar inhibidores de la transcriptasa inversa

### 5 Antecedentes de la invención

El retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en particular las cepas conocidas como VIH tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), se han vinculado desde el punto de vista etiológico a la enfermedad inmunosupresora conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los individuos seropositivos para el VIH son inicialmente asintomáticos, pero normalmente desarrollan el complejo relacionado con el SIDA (CRS) seguido del SIDA. Los individuos afectados presentan inmunosupresión grave, lo que los hace altamente susceptibles a infecciones oportunistas debilitantes y, en última instancia, fatales. La replicación del VIH por parte de la célula hospedadora requiere la integración del genoma vírico en el ADN de la célula hospedadora. Dado que el VIH es un retrovirus, el ciclo de replicación del VIH requiere la transcripción del genoma de ARN vírico en ADN a través de una enzima conocida como transcriptasa inversa (RT, por sus siglas en inglés).

La transcriptasa inversa tiene tres funciones enzimáticas conocidas: La enzima actúa como una ADN polimerasa ARN dependiente, como una ribonucleasa y como una ADN polimerasa ADN dependiente. En su papel como una ADN polimerasa ARN dependiente, la RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN vírico. Como una ribonucleasa, la RT destruye el ARN vírico original y libera el ADN que se acaba de producir a partir del ARN original. Y como una ADN polimerasa ADN dependiente, la RT produce una segunda cadena de ADN complementaria, utilizando la primera cadena de ADN como molde. Las dos cadenas forman un ADN bicatenario, el cual se integra en el genoma de la célula hospedadora mediante la enzima integrasa.

Se sabe que los compuestos que inhiben las funciones enzimáticas de la RT del VIH inhibirán la replicación del VIH en las células infectadas. Estos compuestos son útiles en la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH en los seres humanos. Entre los compuestos aprobados para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y el SIDA, están los inhibidores de la RT 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxicitidina (ddC), d4T, 3TC, nevirapina, delavirdina, efavirenz, abacavir, emtricitabina y tenofovir.

El inhibidor de la RT 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzoniitrilo, los compuestos relacionados y los métodos para fabricar los mismos se ilustran en el documento WO 2011/120133 A1, publicado el 6 de octubre de 2011, y el documento US 2011/0245296 A1, publicado el 6 de octubre de 2011. La presente invención se dirige a un nuevo proceso para sintetizar derivados de 3-(fenoxi sustituido)-1-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-piridin-2(1H)-ona. Los compuestos sintetizados mediante los procesos de la invención son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH útiles para inhibir la transcriptasa inversa y la replicación del VIH, y el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en seres humanos.

### 40 Sumario de la invención

La presente invención se dirige a un nuevo proceso para sintetizar derivados de 3-(fenoxi sustituido)-1-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-piridin-2(1H)-ona. Los compuestos sintetizados mediante los procesos de la invención son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH útiles para inhibir la transcriptasa inversa y la replicación del VIH, y el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en seres humanos.

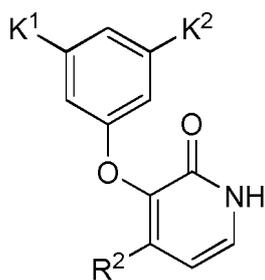
### Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 muestra un esquema del reactor de flujo para la etapa de condensación de aldol usada en el proceso para sintetizar 3-(fenoxi sustituido)-1-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-piridin-2(1H)-ona.

### Descripción detallada de la invención

La invención abarca un método para sintetizar un compuesto de Fórmula F

55

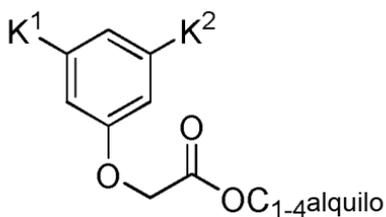


F

en donde K<sup>1</sup> y K<sup>2</sup> son independientemente CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, Br, F, CN o SCH<sub>3</sub>, y R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, Cl o Br, que comprende

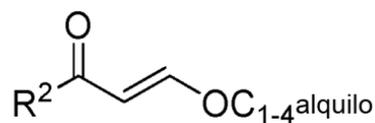
5

Etapa 1 - realizar una adición aldólica de un éster de Fórmula B



B

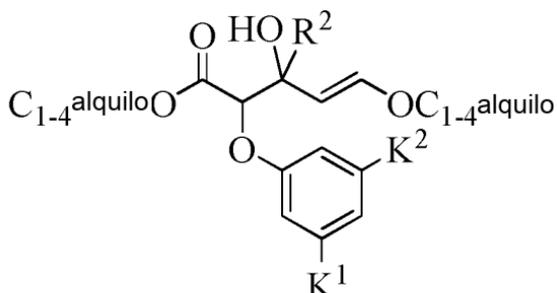
10 con un compuesto de Fórmula C



C

15

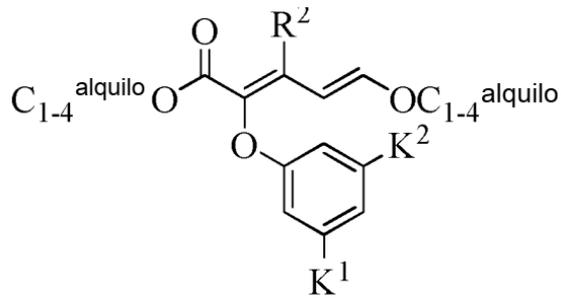
en presencia de una primera base en un hidrocarburo o disolvente orgánico etéreo a una primera temperatura reducida, en donde la primera base es una base de alcóxido metálico o de amida metálica, para formar el Intermediario D, y opcionalmente aislar el Intermediario D



D;

20

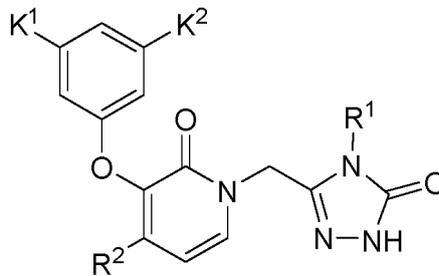
Etapa 2 - hacer reaccionar el Intermediario D con un anhídrido de ácido orgánico o cloruro de sulfonilo en presencia de una segunda base, en donde la segunda base es una base de amina terciaria, a una segunda temperatura reducida en un hidrocarburo o disolvente orgánico etéreo, cuyo disolvente puede ser el mismo o diferente que en la Etapa 1, para formar el Intermediario E, y opcionalmente aislar el Intermediario E



**E;**

5 Etapa 3: ciclar el Intermediario **E** en presencia de una fuente de nitrógeno que tiene la fórmula  $NH_{3+n}X_n$ , en donde  $X_n$  = un contraanión no coordinante y  $n = 0$  (cero) o 1, a una primera temperatura elevada en una mezcla de alcohol y disolvente orgánico para hacer un compuesto de Fórmula **F**

La invención abarca además un método para sintetizar un compuesto de Fórmula **I**;



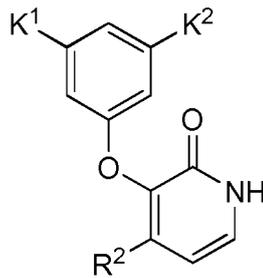
10

**I**

en donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ ,  $K^1$  y  $K^2$  son independientemente  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $F$ ,  $CN$  o  $SCH_3$ , y  $R^2$  es  $CF_3$ ,  $Cl$  o  $Br$ , que comprende las etapas 1 a 3 como se describió anteriormente y que además comprende

15

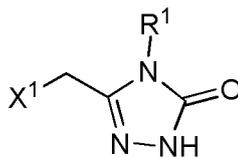
Etapa 4 - acoplar el compuesto de Fórmula **F**



**F**

20

con un compuesto de Fórmula **A**



**A**

25

en donde  $X^1$  es un grupo saliente, en presencia de una tercera base seleccionada de una base inorgánica o una base de amina terciaria en un disolvente polar aprótico o prótico para producir el compuesto de Fórmula **I**.

El término "alquilo" significa cadenas de alquilo lineales o ramificadas del número indicado de átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr, n-Pr) isopropilo (i-Pr, i-Pr o <sup>i</sup>Pr) o *terc-butilo* (t-butilo, t-butil).

5 La primera base es una base de alcóxido metálico o de amida metálica, por ejemplo. En una realización de la invención, la primera base se selecciona de: *terc*-amilato de potasio, bis(trimetilsilil)amida sódica, *terc*-butóxido de potasio o sodio, diisopropilamida de litio o etóxido de sodio o potasio. En otra realización de la invención, la primera base es *terc*-amilato de potasio o bis(trimetilsilil)amida de sodio.

10 La primera temperatura reducida y la segunda temperatura reducida son temperaturas inferiores a la temperatura ambiente. En una realización, la primera temperatura reducida está en un intervalo de 15 °C a -50 °C. En una realización, la segunda temperatura reducida está en un intervalo de 15 °C a -50 °C. En otra realización, la segunda temperatura reducida está en un intervalo de 0 °C a 10 °C.

15 Los hidrocarburos y los disolventes orgánicos etéreos que pueden utilizarse con la invención son conocidos en la materia y son, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter *terc*-metilbutílico, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno o xilenos. En una realización, el hidrocarburo o disolvente orgánico etéreo se selecciona de: tolueno o tetrahidrofurano. En otra realización, el hidrocarburo o disolvente orgánico etéreo es tolueno.

20 La expresión "anhídrido de ácido orgánico o cloruro de sulfonilo" incluye, por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo. En una realización de la invención, el anhídrido de ácido orgánico o cloruro de sulfonilo se selecciona de: anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético o cloruro de metanosulfonilo. En otra realización, el anhídrido de ácido orgánico o cloruro de sulfonilo se selecciona de: anhídrido trifluoroacético o cloruro de metanosulfonilo.

25 La segunda base es una base de amina terciaria. La tercera base es una base de amina inorgánica o terciaria. Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico, carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, hidróxido de cesio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de litio, fluoruro de litio, fluoruro sódico, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, fosfato de sodio y fosfato de potasio. Las bases de amina terciaria incluyen, por ejemplo, trimetilamina, dimetiletilamina, trietilamina, 1,4-diazobicyclo-[2,2,2]-octano, diisopropiletilamina, dicitlohexiletilamina. Los disolventes apróticos no polares adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona. La primera base, la segunda base y la tercera base se seleccionan independientemente una de la otra.

30 En una realización de la invención, la segunda base se selecciona de: trimetilamina, dimetiletilamina, trietilamina, 1,4-diazobicyclo-[2,2,2]-octano, diisopropiletilamina o dicitlohexiletilamina. En otra realización de la invención, la segunda base es trietilamina.

40 En una realización, la tercera base se selecciona de: hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico, carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, hidróxido de cesio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de litio, fluoruro de litio, fluoruro sódico, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, fosfato de sodio, fosfato de potasio, trimetilamina, dimetiletilamina, trietilamina, 1,4-diazobicyclo-[2,2,2]-octano, diisopropiletilamina o dicitlohexiletilamina. En otra realización, la tercera base es N,N-diisopropiletilamina.

50 Otra realización de la invención abarca un método para sintetizar el compuesto de Fórmula I o Fórmula F de acuerdo con la invención, en donde el Intermediario D y el Intermediario E no están aislados y la etapa 1 y la etapa 2 se realizan en un reactor de flujo que comprende dos entradas de solución de alimentación y una salida a un recipiente receptor, en donde:

el éster de Fórmula B y el compuesto de Fórmula C en el hidrocarburo o disolvente orgánico etéreo se bombearon a una entrada del reactor de flujo;

55 la primera base en el hidrocarburo o disolvente orgánico etéreo se bombeó a la segunda entrada del reactor de flujo;

el anhídrido de ácido orgánico o cloruro de sulfonilo se añadió continuamente al recipiente receptor;

y la segunda base se añadió continuamente al recipiente receptor. En la Figura 1 se ilustra un reactor de flujo que se puede utilizar de acuerdo con la invención

60 Para el fin de la presente memoria descriptiva, la expresión fuente de nitrógeno significa un compuesto de la fórmula genérica  $NH_{3+n}X_n$ , en donde  $X_n$  = un contraanión no coordinante y  $n = 0$  o 1. Un contraanión no coordinante es, por ejemplo, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, hexafluoroantimonato o trifluorometanosulfonato. En una realización de la invención, la fuente de nitrógeno  $NH_{3+n}X_n$  es tetrafluoroborato de amonio, en donde  $n = 1$  y  $X$  = tetrafluoroborato.

65 En otra realización de la invención, la fuente de nitrógeno  $NH_{3+n}X_n$  es amoniaco, en donde  $n = 0$ . En otra realización, la fuente de nitrógeno es un compuesto de Fórmula A en donde  $X^1$  es  $NH_2$ .

La expresión primera temperatura elevada significa una temperatura superior a la temperatura ambiente. En una realización, la primera temperatura elevada está en un intervalo de 25 °C a 80 °C. En otra realización, la primera temperatura elevada está en un intervalo de 60 °C a 80 °C.

5 Una mezcla de alcohol y disolvente orgánico significa una mezcla de los dos componentes en cualquier proporción. El alcohol incluye, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, *terc*-butanol, alcohol *terc*-amílico y el disolvente orgánico incluye, por ejemplo: tetrahidrofurano, éter dietílico metil *terc*-butil éter, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno o xilenos.

10 La expresión "grupo saliente" significa un átomo o grupo de átomos que sale de un sustrato en una reacción de sustitución o eliminación e incluye, por ejemplo, halógeno y sulfonato. En una realización, la invención abarca el proceso descrito en el presente documento en el que X<sup>1</sup> se selecciona de: halógeno, OM (mesilato), OT (tosilato), OB (besilato), OP(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)R<sup>1</sup>, OC(O)OR' u OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>, en donde R<sup>i</sup> y R<sup>ii</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, la invención abarca el proceso descrito en el presente documento en el que X<sup>1</sup> es cloro.

20 La expresión disolvente polar aprótico o prótico significa un disolvente con un gran momento dipolar. La expresión disolvente polar aprótico o prótico incluye dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, sulfolano, metanol, etanol, isopropanol, alcohol *terc*-amílico o agua. En un ejemplo, el disolvente polar aprótico o prótico es una mezcla de alcohol y amida orgánica. En otra realización, el disolvente polar aprótico o prótico es una mezcla de alcohol *terc*-amílico y *N*-metilpirrolidinona.

25 Otra realización de la invención abarca el método para sintetizar un compuesto de Fórmula I como se describe anteriormente, en donde la etapa 4 se realiza a una segunda temperatura elevada. La expresión segunda temperatura elevada significa una temperatura superior a la temperatura ambiente, y es independiente de la primera temperatura elevada. En una realización, la segunda temperatura elevada está en un intervalo de 25 °C a 80 °C. En otra realización, la segunda temperatura elevada es 25 °C.

30 La invención también abarca un método para sintetizar el compuesto de Fórmula I como se describió previamente en donde:

la primera base se selecciona de: *terc*-amilato de potasio o bis(trimetilsilil)amida de sodio;

35 la primera temperatura reducida está en un intervalo de 0 °C a -50 °C;

el hidrocarburo o disolvente orgánico etéreo es tolueno;

el anhídrido de ácido orgánico o cloruro de sulfonilo se selecciona de: anhídrido trifluoroacético o cloruro de metanosulfonilo; la segunda base es trietilamina;

la segunda temperatura reducida está en un intervalo de 0 °C a 10 °C; la fuente de nitrógeno es NH<sub>3</sub>;

la primera temperatura elevada está en un intervalo de 60 °C a 80 °C;

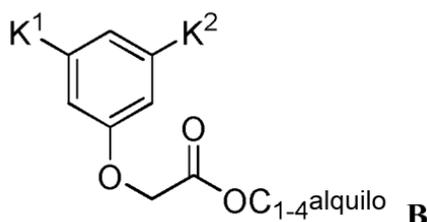
40 la mezcla de alcohol y disolvente orgánico es una mezcla de metanol y tolueno;

X<sup>1</sup> es cloro;

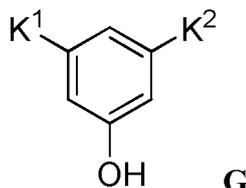
la tercera base es *N,N*-diisopropiletilamina; y

el primer disolvente polar aprótico o prótico es una mezcla de alcohol *terc*-amílico y *N*-metilpirrolidinona.

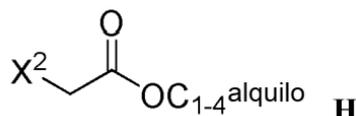
45 La invención también abarca un método para sintetizar el compuesto de Fórmula I o Fórmula F como se describió previamente, que comprende además fabricar el éster de Fórmula B



50 mediante la reacción de un compuesto de Fórmula G



con un compuesto de Fórmula H



5

en donde X<sup>2</sup> es un haluro o pseudo haluro, en presencia de una cuarta base en un disolvente polar aprótico orgánico a una tercera temperatura elevada, en donde la cuarta base es una amina terciaria o carbonato inorgánico, para hacer el éster de Fórmula B. En una realización de la invención, X<sup>2</sup> es bromo; la cuarta base es N,N-diisopropiletilamina; el disolvente polar aprótico orgánico N,N-dimetilformamida o acetona; y la tercera temperatura elevada es 50 °C.

10

El término "pseudo haluro" significa, por ejemplo, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, trifluorometanosulfonato y dietil fosfato.

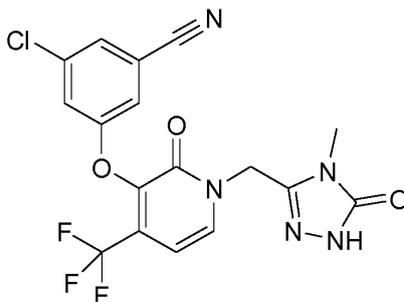
15

La invención también abarca cualquiera de los métodos descritos anteriormente para sintetizar el compuesto de Fórmula I en donde en el compuesto de Fórmula I K<sup>1</sup> es Cl, K<sup>2</sup> es CN, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>.

20

La invención también abarca cualquiera de los métodos descritos anteriormente para sintetizar el compuesto de Fórmula F en donde en el compuesto de Fórmula I K<sup>1</sup> es Cl, K<sup>2</sup> es CH y R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>.

El compuesto 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzonitrilo tiene la siguiente estructura química.



25

Se sabe que 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzonitrilo anhidro existe en dos formas cristalinas, Forma I y Forma II. La curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) para la Forma II cristalina anhidra muestra una endotermia con un inicio a 230,8 °C, un pico máximo a 245,2 °C y un cambio de entalpía de 3,7 J/g, que se debe a la conversión polimórfica de la Forma II anhidra a la Forma I anhidra, y una segunda endotermia de fusión con un inicio a 283,1 °C, un pico máximo a 284,8 °C y un cambio de entalpía de 135,9 J/g, debido a la fusión de la Forma I anhidra. La producción y la capacidad de este compuesto para inhibir la transcriptasa inversa del VIH se ilustra en el documento WO 2011/120133 A1, publicado el 6 de octubre de 2011, y el documento US 2011/0245296 A1, publicado el 6 de octubre de 2011. Este compuesto es útil para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en seres humanos. La Forma I y la Forma II cristalina anhidra, y los procedimientos para preparar la Forma II, se describen en el documento WO2014/052171, publicado el jueves 3 de abril de 2014. Los procedimientos para preparar la Forma I anhidra se describen en los documentos WO 2011/120133 y US 2011/0245296.

40

Rutas sintéticas conocidas previamente para sintetizar 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)benzonitrilo requirió materias primas más caras, generó más desechos y fue más laborioso de ejecutar. La presente invención es una ruta sintética simple, rentable y fiable para fabricar el compuesto mencionado anteriormente.

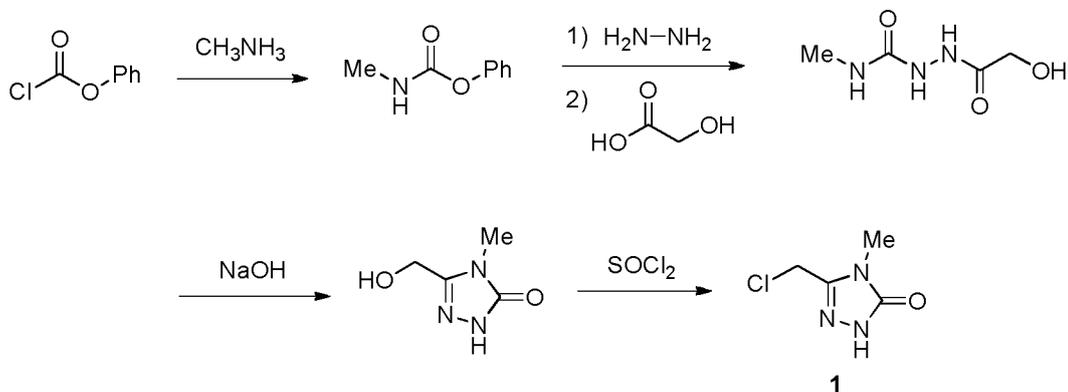
Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Salvo que se indique específicamente de otra manera, se entenderá que, todos los reactivos estaban disponibles comercialmente o se pueden preparar siguiendo procedimientos conocidos en la materia. Se usan las siguientes abreviaturas:

5

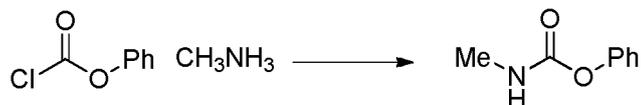
## ABREVIATURAS

°C	= grados Celsius
DMF	= dimetilformamida
NMP	= N-metilpirrolidinona
g	= gramo(s)
IPA	= alcohol isopropílico
NPA	= alcohol n-propílico
L	= litro(s)
ml	= mililitro(s)
LC	= cromatografía líquida
LCAP	= Porcentaje de área de cromatografía líquida
Me	= metilo
h	= hora(s)
Hz	= Hercio
t	= triplete
d	= doblete
s	= singulete
s a	= singulete ancho
IPA	= 2-propanol también conocido como n-propanol
RMN	= Resonancia magnética nuclear
% en peso	= porcentaje en peso
nm	= nanómetro(s)
µg	= microgramo(s)
DMF	= N,N-dimetilformamida
ppm	= partes por millón
Ph	= fenilo
L	= litro(s)
HPLC	= Cromatografía Líquida de Alta Presión
conc.	= concentrado
KO <sup>t</sup> Am	= <i>terc</i> -amilato de potasio
<sup>t</sup> AmOH	= alcohol <i>terc</i> -amílico
TFAA	= anhídrido trifluoroacético
TEA	= trietilamina
pf	= punto de fusión
GC/MS	= cromatografía de gases/espectrometría de masas
BHT	= hidroxitolueno butilado
MTBE	= <i>terc</i> -butilmetiléter
p	= peso

## 10 EJEMPLO 1



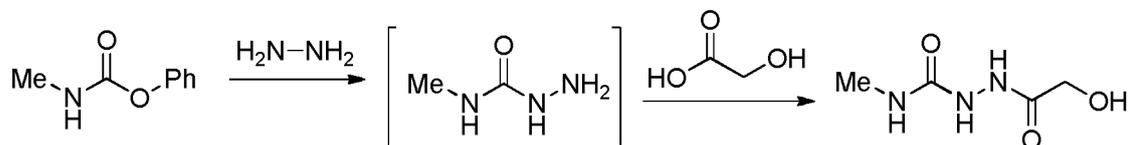
## Etapa 1



5 **Fenil metilcarbamato:** Se cargó metilamina acuosa al 40 % (500 g, 6,44 mol) en un recipiente de 2 l equipado con camisa de calor/frío, agitador superior, sonda de temperatura y entrada de nitrógeno. La solución se enfrió a -5 °C. Se añadió cloroformiato de fenilo (500,0 g, 3,16 mol) durante 2,5 h manteniendo la temperatura de reacción entre -5 y 0 °C. Al completar la adición, la suspensión blanca se agitó durante 1 h a ~ 0 °C.

10 La suspensión se filtró, se lavó con agua (500 ml) y se secó bajo un barrido de nitrógeno durante la noche para proporcionar 465 g (96 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido cristalino blanco; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,95 (s a, 1H), 2,90 (d, J = 5 Hz, 3H).

## 15 Etapa 2

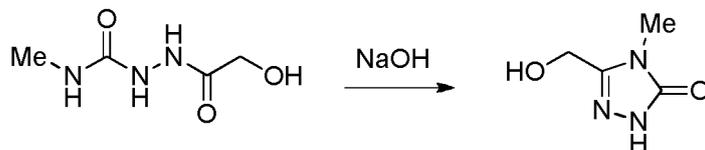


20 **2-(2-hidroxiacetil)-N-metilhidrazinacarboxamida:** Parte A: Se cargó fenil metilcarbamato (300 g, 1,95 mol) en un recipiente de 2 l con camisa de enfriamiento, agitador superior, sonda de temperatura, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno. Se añadió IPA (390 ml) a 23 °C. Se añadió hidrato de hidrazina (119 g, 2,33 mol) y la suspensión se calentó a 75 °C durante 6 h.

25 Parte B: Al completar la reacción (> 99 % de conversión mediante HPLC), se añadieron IPA (810 ml) y ácido glicólico (222 g, 2,92 mol) y la mezcla se agitó a 83-85 °C durante 10-12 h. La mezcla de reacción fue inicialmente una solución transparente incolora. La mezcla se sembró con producto (0,5 g) después de 4 h a 83-85 °C. La suspensión se enfrió lentamente a 20 °C durante 2 h y se envejeció durante 1 h. Se usó la molécula inicial para avanzar la cristalización, pero el producto cristalino puede precipitarse y aislarse sin molécula inicial permitiendo que la solución envejezca a 83-85 °C durante 4 horas.

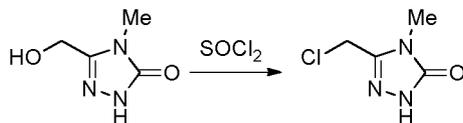
30 La suspensión se filtró y se lavó con IPA (600 ml). La torta se secó bajo un barrido de nitrógeno para proporcionar 241,8 g (81 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido cristalino blanco: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): δ 4,11 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

## 35 Etapa 3



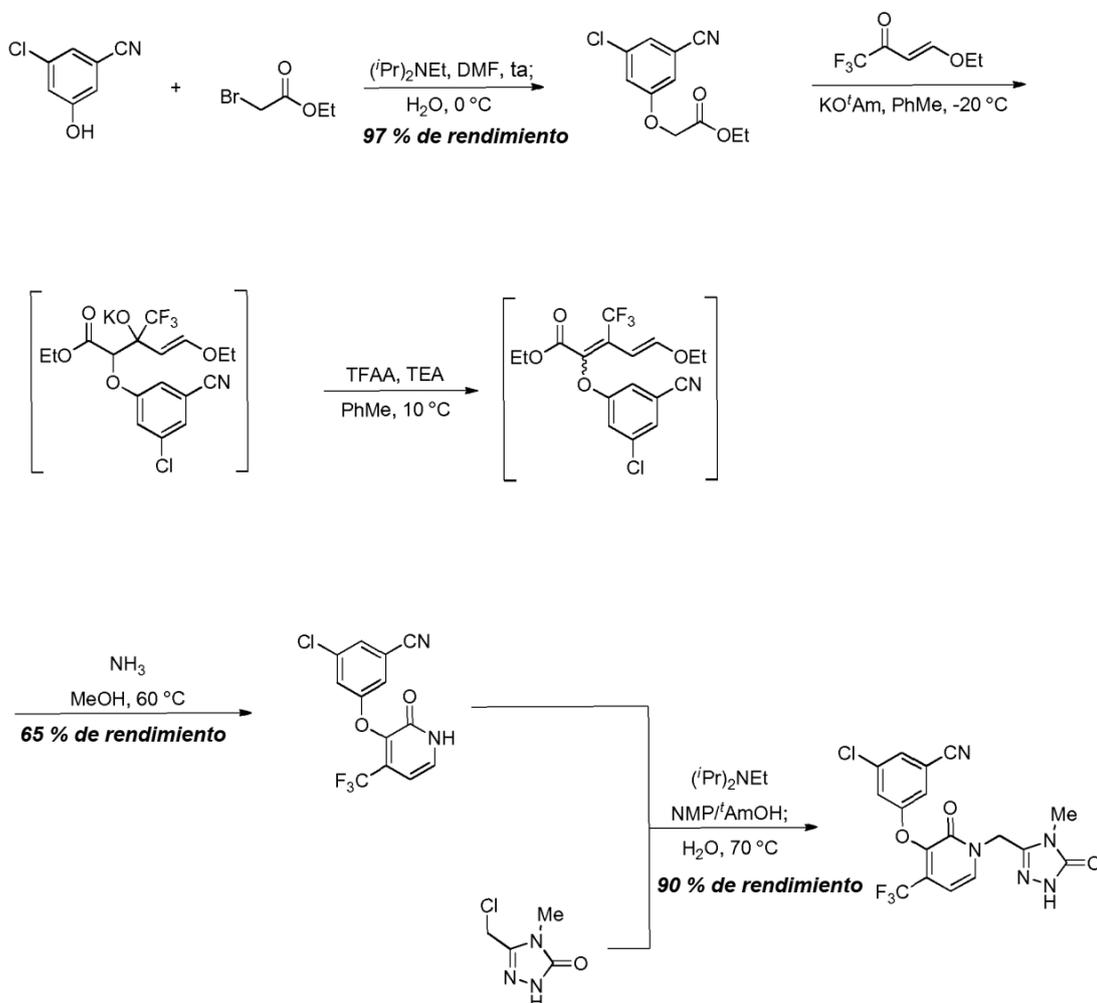
40 **3-(Hidroximetil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona:** Se cargaron 2-(2-hidroxiacetil)-N-metilhidrazinacarboxamida (130 g @ ~ 95 % en peso, 0,84 mol), n-propanol (130 ml) y agua (130 ml) en un recipiente de 1 litro con camisa, agitador superior, sonda de temperatura, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno. Se añadió hidróxido de sodio (sedimentos, 16,8 g, 0,42 mol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y el pH se ajustó a 6,5 (+/- 0,5) usando ácido clorhídrico concentrado (28,3 ml, 0,34 mol). El agua se eliminó azeotrópicamente al vacío a 40-50 °C mediante la reducción del volumen a ~ 400 ml y el mantenimiento de ese volumen mediante la adición lenta de n-propanol (780 ml). El contenido final de agua fue < 3000 µg/ml. La suspensión resultante ~ 400 ml se enfrió a 23 °C y se añadió heptano (390 ml). La suspensión se envejeció 1 h a 23 °C, se enfrió a 0 °C y se envejeció 2 h. La suspensión se filtró, la torta se lavó con 1:2 n-PrOH/heptano (100 ml) y la torta del filtro se secó bajo un barrido de nitrógeno para proporcionar 125 g (85 % de rendimiento) de un sólido cristalino blanquecino. El sólido fue -73 % en peso debido a los inorgánicos residuales (NaCl): <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): δ 3,30 (s, 3H), 4,46 (s, 2H).

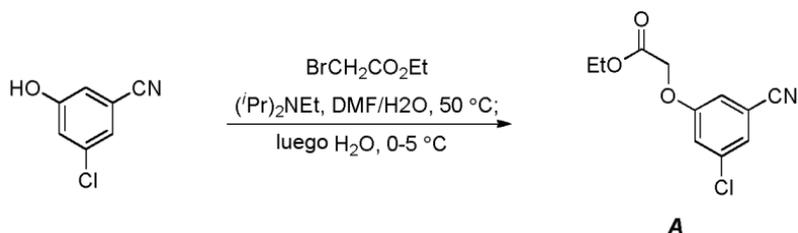
## Etapa 4



- 5 **3-(Cloroximetil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (1):** Una mezcla de 3-(Hidroximetil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (54 g, al 73 % en peso, 307 mmol) en acetato de etilo (540 ml) se agitó a 45 °C. Se añadió  $\text{SOCl}_2$  (26,9 ml, 369 mmol) durante 30-45 min y se envejeció a 50 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante HPLC. Al completar la reacción (> 99,5 % por área a 210 nm), la suspensión caliente se filtró y la torta del filtro (principalmente NaCl) se lavó con acetato de etilo (108 ml). El filtrado y el lavado combinados se concentraron a 50-60 °C a presión reducida hasta aproximadamente 150 ml. La suspensión resultante se enfrió a -10 °C y se envejeció 1 h. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (50 ml). La torta se secó bajo un barrido de nitrógeno para proporcionar 40,1 g (86 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido amarillo brillante:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz):  $\delta$  3,30 (s, 3H), 4,58 (s, 2H).

## 15 EJEMPLO 2



**Etapla 1 - Síntesis de éster etílico****Procedimiento experimental:**

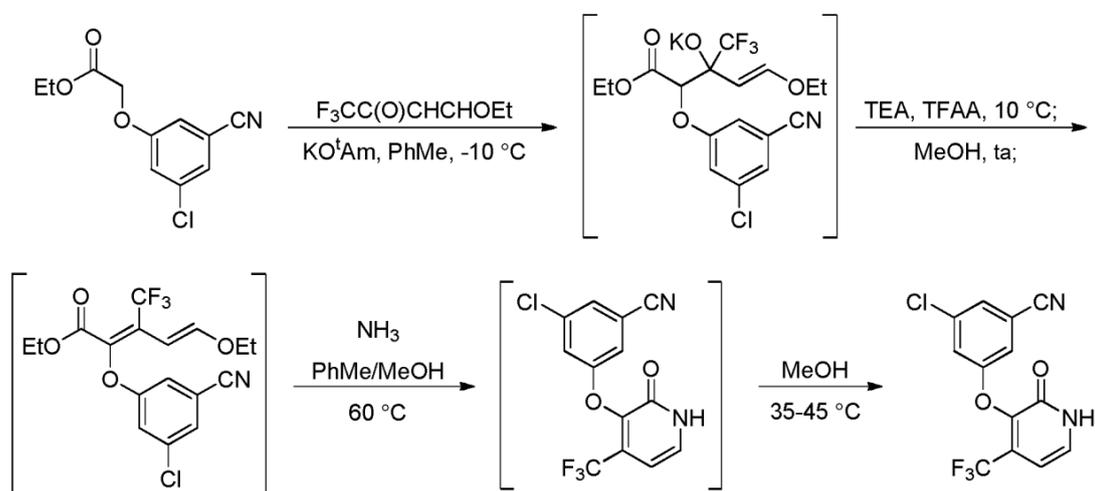
5

**2-(3-cloro-5-cianofenoxi)acetato de etilo (A):** Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con agitación superior con 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (50,0 g, 98 % en peso de pureza, 319 mmol) y DMF acuoso al 15 % (200 ml de DMF + 35,5 ml de H<sub>2</sub>O). A la solución resultante se le añadió diisopropilamina (61,3 ml, 99,0 % de pureza, 1,1 equiv) y 2-bromoacetato de etilo (35,7 g, 98 % de pureza, 1,15 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 50 °C bajo nitrógeno y se envejeció durante 12 h. Una vez completada la reacción, el lote se enfrió a 0-5 °C. A la solución transparente a ligeramente turbia se añadió molécula inicial al 5 % (3,8 g, 16,0 mmol). Se añadió H<sub>2</sub>O (64,5 ml) a la suspensión delgada a través de una bomba de jeringa durante 3 h mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. Se añadió H<sub>2</sub>O adicional (200 ml) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. La relación final DMF/H<sub>2</sub>O es 1:1,5. La suspensión resultante se envejeció 1 h a 0-5 °C. El lote se filtró y la suspensión de la torta se lavó con 2:1 DMF/agua (150 ml), seguido de agua (200 ml). La torta húmeda se secó sobre la frita con succión bajo una corriente de nitrógeno a 20-25 °C. La torta se considera seca cuando el H<sub>2</sub>O es < 0,2 %. Obtenido 73,4 g de éster etílico como un sólido tostado claro, 96 % de rendimiento: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,32 (c, 2H), 1,35 (t, 3H) ppm. Se usó molécula inicial para avanzar la cristalización, pero el producto cristalino puede precipitarse y aislarse sin molécula inicial permitiendo que la solución envejezca a 0-5 °C durante al menos aproximadamente 2 horas.

10

15

20

**Etapla 2 - Síntesis de piridona****Esquema sintético:**

30

**Procedimientos experimentales:****Condensación de aldol**

35

**(2E/Z,4E)-etilo 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)-5-etoxi-3-(trifluorometil)penta-2,4-dienoato (C):** Se cargó 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)acetato de etilo (25,01 g, 104,4 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (113,43 g, 131 ml) y se añadió 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (26,43 g, 157,2 mmol, 1,51 equiv.).

El reactor de flujo constaba de dos entradas de solución de alimentación y una salida a un recipiente receptor. El esquema del reactor de flujo se muestra en la Figura 1.

40

La solución de éster se bombeó a una entrada del reactor de flujo. La solución de *terc*-amilato de potasio se bombeó

a la entrada del segundo reactor. Se añadió anhídrido trifluoroacético continuamente al recipiente receptor. Se añadió trietilamina continuamente al recipiente receptor.

Los caudales fueron: 13 ml/min de solución de éster, 7,8 ml/min de solución de terc-amilato de potasio, 3,3 ml/min de anhídrido trifluoroacético y 4,35 ml/min de trietilamina.

Se cargó tolueno (50 ml) y trifluoroacetato de potasio (0,64 g, 4,21 mmol, 0,04 equiv.) al recipiente receptor. El reactor de flujo se sumergió en un baño a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y las bombas se encendieron. La temperatura del lote en el recipiente receptor se mantuvo de 5 a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante todo el proceso utilizando un baño de hielo seco/acetona. Después de 13,5 minutos, se consumió la solución de éster, se lavó el reactor con tolueno (10 ml) y se apagaron las bombas.

La suspensión amarilla resultante se calentó a temperatura ambiente y se envejeció durante 4,5 h. Se cargo metanol (160 ml) para proporcionar una solución homogénea que contenía 81,20 dieno LCAP.

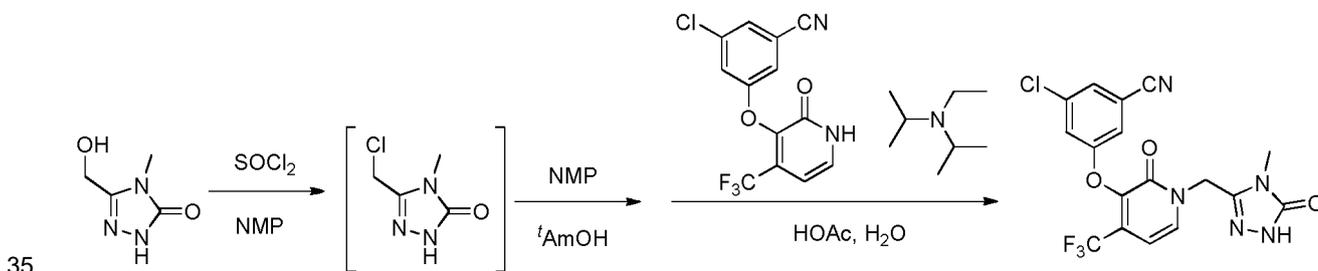
La solución de dieno (573 ml) se usó sin purificación en la reacción posterior.

### Ciclación

**3-cloro-5-((2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)benzonitrilo (E):** A una solución de dieno en PhMe/MeOH (573 ml; 40,69 g, 104,4 mmol teórico) se cargó metanol (25 ml). Se añadió amoníaco (32 g, 1,88 mol, 18 equiv. basado en teórico) y la solución se calentó a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se envejeció a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. La temperatura se ajustó a  $35\text{-}45\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la presión se redujo para mantener una tasa de destilación productiva. El volumen del lote se redujo a  $\sim 300$  ml y se cargó metanol (325 ml) en porciones para mantener un volumen del lote entre 250 y 350 ml. Se detuvo el calentamiento y se ventiló el sistema. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se envejeció durante la noche.

El lote se filtró y la torta se lavó con metanol (3x, 45 ml). La torta húmeda se secó sobre la fritada con succión bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar 18,54 g de un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  12,7 (s a, 1H), 7,73 (t, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,53 (t, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 6,48 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz) ppm.

### Etapa 3 - Cloración, alquilación y aislamiento de 3-cloro-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)benzonitrilo



**3-(Cloroximetil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona:** Se cargó 3-(Hidroximetil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-

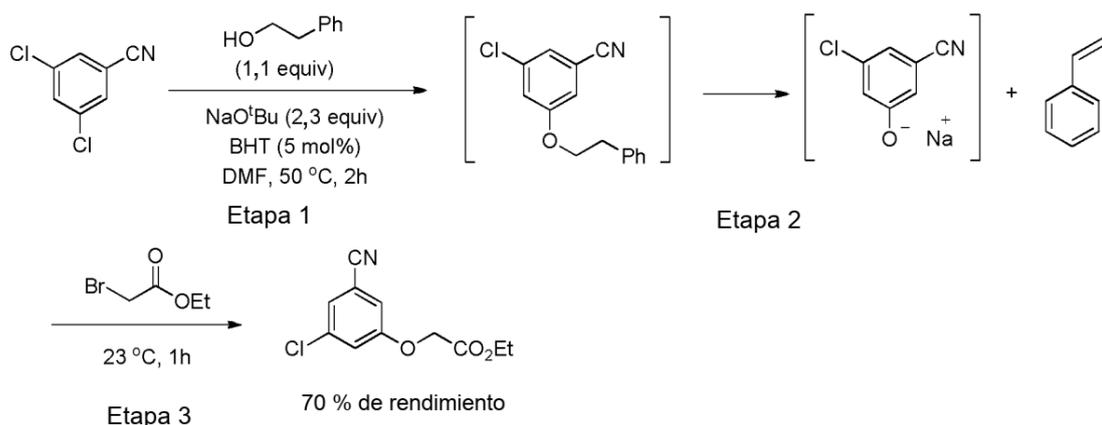
5(4H)-ona (1,638 kg al 68 % en peso, 8,625 mol) y N-metilpirrolidinona (8,9 l) en un recipiente de 30 l. La suspensión se envejeció durante 10 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de 4 l bajo  $\text{N}_2$  y la torta del filtro (principalmente NaCl) se lavó con NMP (2,23 l). El filtrado y el lavado combinados tenían un contenido de agua de  $5750\text{ }\mu\text{g/ml}$ . La solución se cargó en un matraz de 75 l equipado con un depurador de NaOH 2 N para capturar los vapores de desgasificación. Se añadió cloruro de tionilo (0,795 l, 10,89 mol) durante 1 h y la temperatura aumentó a  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El análisis mediante HPLC indicó que la reacción requería una carga adicional de cloruro de tionilo (0,064 l, 0,878 mol) para llevar a la conversión completa. La solución se calentó a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se colocó al vacío a 60 Torr (ventilada a un depurador de NaOH 2 N) y se roció suavemente con nitrógeno subsuperficial (4 l/min). La desgasificación continuó durante 10 h hasta que el contenido de dióxido de azufre en la solución fue  $< 5\text{ mg/ml}$  según lo determinado mediante GC/MS cuantitativo. La solución de color tostado de 3-(clorometil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona en NMP pesaba 13,0 kg y se analizó al 9,63 % en peso, proporcionando 1,256 kg (97 % de rendimiento).

**3-cloro-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)benzonitrilo:** En un matraz de 75 l se cargó una solución al 9,63 % en peso de 3-(clorometil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona en NMP (11,6 kg, 7,55 mol), 3-cloro-5-((2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)benzonitrilo (2,00 kg, 6,29 mol), NMP (3,8 l) y 2-metil-2-butanol (6,0 l). A la suspensión resultante se le añadió lentamente N,N-diisopropiletilamina (4,38 l, 25,2 mol) durante 4 h. La reacción se envejeció 18 h a temperatura ambiente. La reacción se considera completa cuando la HPLC indicó que quedaba  $< 1\%$  de 3-cloro-5-((2-oxo-4-

(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)benzoniitrilo. La solución de color tostado se inactivó con ácido acético (1,26 l, 22,0 mol) y se envejeció a temperatura ambiente durante la noche. La solución de color tostado se calentó a 70 °C. Se añadió agua (2,52 l) y el lote se sembró con Forma II de anhídrido (134 g) (los procedimientos para preparar la Forma II de anhídrido se describen en el documento WO2014/052171). La suspensión delgada se envejeció 1 h a 70 °C. Se añadió agua adicional (14,3 L) de manera uniforme durante 7 h. La suspensión se envejeció 2 h a 70 °C y luego se enfrió lentamente a 20 °C durante 5 h. La suspensión se filtró y se lavó con 2:1 NMP/agua (6 l), seguido de lavados con agua (6 l x2). La torta del filtro se secó bajo N<sub>2</sub> para dar 2,53 kg (85 % de rendimiento) de un sólido blanco que se confirmó que era la Forma II cristalina del compuesto del título mediante análisis de difracción de rayos X en polvo.

### EJEMPLO 3

2-(3-cloro-5-cianofenoxi)acetato de etilo (A):



Secuencia de tres etapas en un solo recipiente

#### Etapas 1 y 2:

A un matraz de fondo redondo de 250 ml secado al horno se le añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (12,85 g, 134 mmol) y BHT (0,641 g, 2,91 mmol) y luego se añadió DMF (30 ml). Después de 10 min, resultó una solución amarilla clara. Se añadió 2-feniletanol (7,66 ml, 63,9 mmol) y la solución se exotermó a 35 °C. La solución amarilla clara se calentó a 55 °C y luego se añadió una solución de 3,5-diclorobenzoniitrilo (10 g, 58,1 mmol) en DMF (15 ml) durante 2 horas a través de una bomba de jeringa. La suspensión rojo-naranja resultante se envejeció a 55-60 °C. Después de 2 h, la HPLC mostró > 98 % de conversión al fenolato de sodio.

#### Etapa 3:

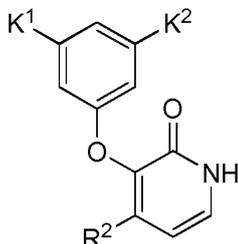
La suspensión se enfrió a 10 °C, luego se añadió 2-bromoacetato de etilo (8,70 ml, 78 mmol) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura < 20 °C. La mezcla resultante se envejeció a temperatura ambiente. Después de 1 h, la HPLC mostró > 99 % de conversión al compuesto del título.

#### Tratamiento y aislamiento:

A la suspensión se le añadieron MTBE (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera acuosa al 20 % (25 ml). La capa orgánica se analizó a 12,5 g (90 % de rendimiento). La capa orgánica se concentró hasta ~ 38 ml, se diluyó con hexanos (12,5 ml) y luego se enfrió a 5 °C. La solución se sembró con 0,28 g (2 % en peso) de 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)acetato de etilo cristalino y se envejeció 0,5 h a 5 °C para dar una suspensión fluida. Se añadió hexano (175 ml) a la suspensión durante 1 h a 0-5 °C. La suspensión se filtró a 0-5 °C, se lavó con hexano (50 ml) y se secó bajo un barrido de nitrógeno para dar 9,8 g (70 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido cristalino blanco. Se usó molécula inicial para avanzar la cristalización, pero el producto cristalino puede precipitarse y aislarse sin molécula inicial permitiendo que la solución envejezca a 0-5 °C durante al menos aproximadamente 2 horas.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar un compuesto de Fórmula F

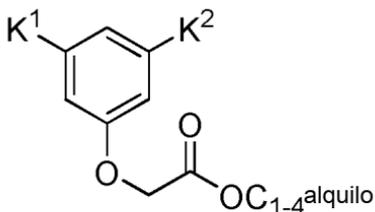


5

F;

en donde  $K^1$  y  $K^2$  son independientemente  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CN}$  o  $\text{SCH}_3$ , y  $\text{R}^2$  es  $\text{CF}_3$ ,  $\text{Cl}$  o  $\text{Br}$ , que comprende

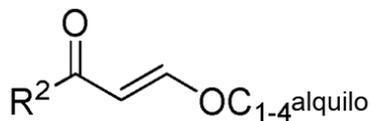
10 Etapa 1 - realizar una adición aldólica de un éster de Fórmula B



B

con un compuesto para Fórmula C

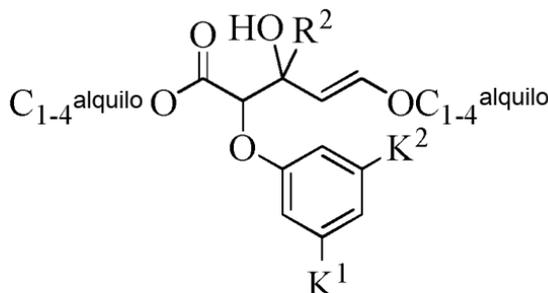
15



C

20

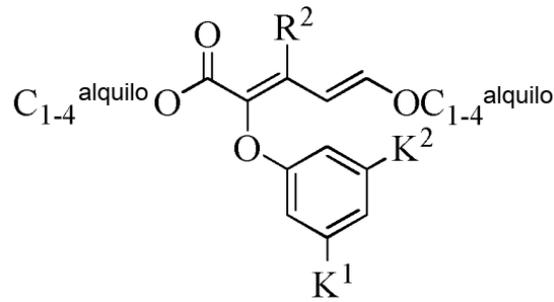
en presencia de una primera base en un hidrocarburo o en un disolvente orgánico etéreo a una primera temperatura reducida, en donde la primera base es una base de alcóxido metálico o de amida metálica, para formar el Intermediario D, y opcionalmente aislar el Intermediario D



D;

25

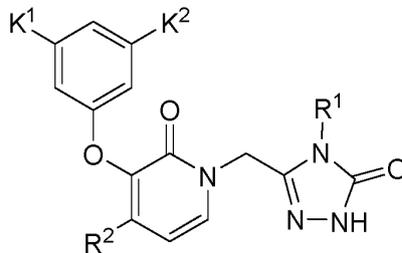
Etapa 2 - hacer reaccionar el Intermediario D con un anhídrido de ácido orgánico o un cloruro de sulfonilo en presencia de una segunda base, en donde la segunda base es una base de amina terciaria, a una segunda temperatura reducida en un hidrocarburo o un disolvente orgánico etéreo, disolvente que puede ser el mismo o diferente que en la Etapa 1, para formar el Intermediario E, y opcionalmente aislar el Intermediario E



**E;**

5 Etapa 3: ciclar el Intermediario **E** en presencia de una fuente de nitrógeno que tiene la fórmula  $\text{NH}_{3+n}\text{X}_n$ , en donde  $\text{X}_n$  = un contraión no coordinante y  $n = 0$  o  $1$ , a una primera temperatura elevada en una mezcla de alcohol y disolvente orgánico para fabricar un compuesto de Fórmula **F**.

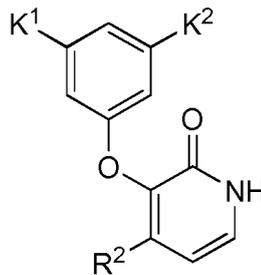
2. Un método para sintetizar un compuesto de Fórmula **I**,



**I**

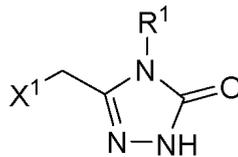
10 en donde  $\text{R}^1$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{K}^1$  y  $\text{K}^2$  son independientemente  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CN}$  o  $\text{SCH}_3$  y  $\text{R}^2$  es  $\text{CF}_3$ ,  $\text{Cl}$  o  $\text{Br}$ , que comprende la etapas 1 a 3 de acuerdo con el método de la reivindicación 1 y que además comprende

15 Etapa 4 - acoplar el compuesto de Fórmula **F**



**F**

20 con un compuesto de Fórmula **A**



**A**

25 en donde  $\text{X}^1$  es un grupo saliente, en presencia de una tercera base seleccionada de una base inorgánica o una base de amina terciaria en un disolvente polar aprótico o prótico para producir el compuesto de Fórmula **I**.

3. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula **F** o Fórmula **I** de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en

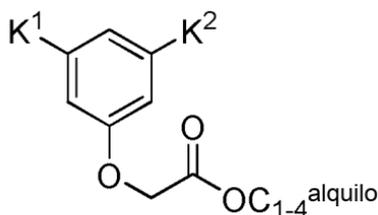
donde la primera base se selecciona de: *terc*-amilato de potasio, bis(trimetilsilil)amida sódica, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de sodio, diisopropilamida de litio, etóxido de sodio o etóxido de potasio.

- 5 4. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la primera temperatura reducida está en un intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente -50 °C.
- 10 5. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el hidrocarburo o el disolvente orgánico etéreo se seleccionan de: tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter *terc*-metilbutílico, 2-metiltetrahidrofurano o xileno.
- 15 6. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el anhídrido de ácido orgánico o el cloruro de sulfonilo se seleccionan de: anhídrido trifluoroacético, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido acético, cloruro de trifluorometanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo.
- 20 7. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la segunda base se selecciona de: trimetilamina, dimetiletilamina, trietilamina, 1,4-diazobicyclo-[2,2,2]-octano, diisopropiletilamina o dicitclohexiletilamina.
- 25 8. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la segunda temperatura reducida está en un intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente -50 °C.
- 30 9. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el Intermediario D y el Intermediario E no están aislados y la etapa 1 se realiza en un reactor de flujo que comprende dos entradas de solución de alimentación y una salida a un recipiente receptor, en donde:
- el éster de Fórmula B y el compuesto de Fórmula C en el hidrocarburo o el disolvente orgánico etéreo se bombean a una entrada del reactor de flujo;
- la primera base en el hidrocarburo o el disolvente orgánico etéreo se bombean a la segunda entrada del reactor de flujo;
- 30 el anhídrido de ácido orgánico o el cloruro de sulfonilo se añaden continuamente al recipiente receptor; y la segunda base se añade continuamente al recipiente receptor.
- 35 10. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la fuente de nitrógeno es NH<sub>3</sub>.
- 40 11. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la primera temperatura elevada está en un intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C.
- 45 12. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el alcohol se selecciona de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, *terc*-butanol, o alcohol *terc*-amílico, y el disolvente orgánico se selecciona de tetrahidrofurano, éter dietílico, éter *terc*-metilbutílico, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno o xileno.
- 50 13. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en donde X<sup>1</sup> es: halógeno, OM, OT, OB, OP(O)OR<sup>i</sup>), OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)OR<sup>i</sup> u OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>, en donde R<sup>i</sup> y R<sup>ii</sup> se seleccionan independientemente de H o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 55 14. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la tercera base se selecciona de: hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico, carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, hidróxido de cesio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de litio, fluoruro de litio, fluoruro de sodio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, fosfato de sodio, fosfato de potasio, trimetilamina, dimetiletilamina, trietilamina, 1,4-diazobicyclo-[2,2,2]-octano, diisopropiletilamina o dicitclohexiletilamina.
- 60 15. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el disolvente polar aprótico o prótico es una mezcla de alcohol y amida orgánica.
- 65 16. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la etapa 4 se realiza a una segunda temperatura elevada.
17. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la segunda temperatura elevada está en un intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C.
18. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la segunda temperatura elevada es aproximadamente 25 °C.

19. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

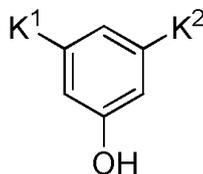
- la primera base se selecciona de: *terc*-amilato de potasio o bis(trimetilsilil)amida de sodio;  
 la primera temperatura reducida está en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente -50 °C;  
 el hidrocarburo o el disolvente orgánico etéreo son tolueno;  
 el anhídrido de ácido orgánico o el cloruro de sulfonilo se seleccionan de: anhídrido trifluoroacético o cloruro de metanosulfonilo;  
 la segunda base es trietilamina;  
 la segunda temperatura reducida está en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C;  
 la fuente de nitrógeno es NH<sub>3</sub>;  
 la primera temperatura elevada está en un intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C;  
 la mezcla de alcohol y disolvente orgánico es una mezcla de metanol y tolueno;  
 X<sup>1</sup> es cloro;  
 la tercera base es N,N-diisopropiletilamina; y  
 el primer disolvente polar aprótico o prótico es una mezcla de alcohol *terc*-amílico y 1-metil-2-pirrolidinona.

20. El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además preparar el éster de Fórmula B



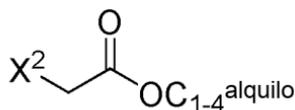
**B**

mediante la reacción de un compuesto de Fórmula G



**G**

con un compuesto de Fórmula H



en donde X<sup>2</sup> es un haluro o pseudo haluro, en presencia de una cuarta base en un disolvente polar aprótico orgánico a una tercera temperatura elevada, en donde la cuarta base es una amina terciaria o un carbonato inorgánico, para preparar el éster de Fórmula B.

El método para sintetizar el compuesto de Fórmula F o Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 20, en donde X<sup>2</sup> es bromo;  
 la cuarta base es N,N-diisopropiletilamina;  
 el disolvente polar aprótico orgánico N,N-dimetilformamida o acetona; y  
 la tercera temperatura elevada es aproximadamente 50 °C.

El método para sintetizar el compuesto de Fórmula I o Fórmula F de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

- en el compuesto de Fórmula I, K<sup>1</sup> es Cl, K<sup>2</sup> es CN, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, o  
 en el compuesto de Fórmula F, K<sup>1</sup> es Cl, K<sup>2</sup> es CN y R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>.

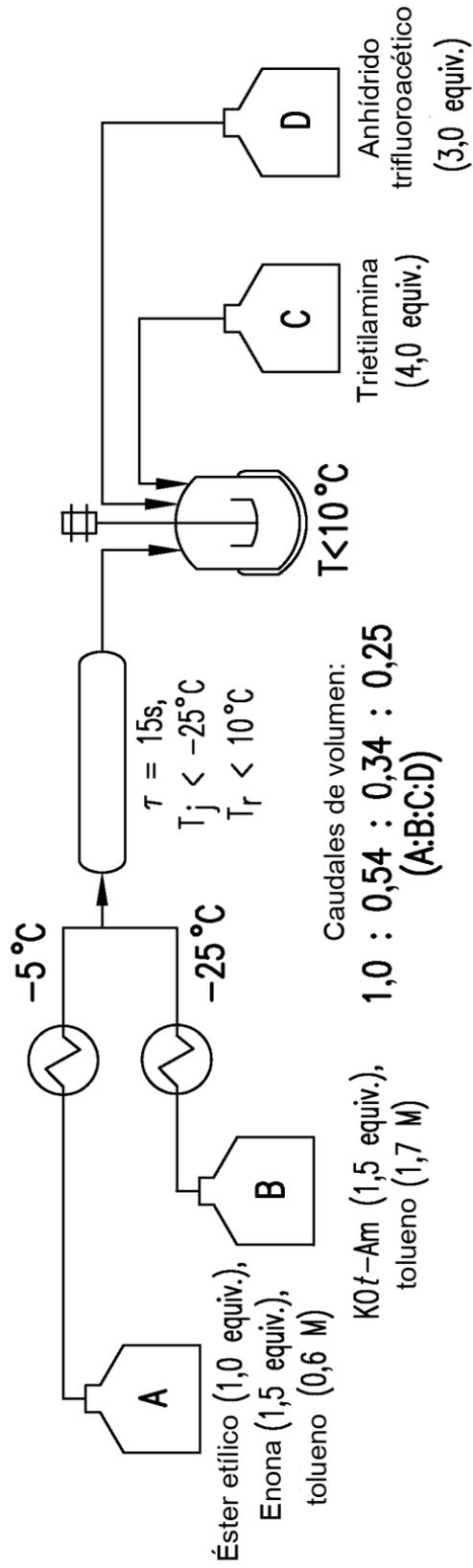


FIG.1