

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 676**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 241/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2016 PCT/EP2016/073414**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17055543**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016 E 16774688 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3356342**

54 Título: **Procedimiento y productos intermedios para la preparación de compuestos de benzo[b]tiofeno**

30 Prioridad:

02.10.2015 EP 15382479

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

31.07.2020

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMA, S.A.U. (100.0%)
Parque Tecnológico de Boecillo, Parcela 105A
47151 Boecillo, Valladolid, ES**

72 Inventor/es:

**PÉREZ ENCABO, ALFONSO;
TURIEL HERNANDEZ, JOSÉ ANGEL;
FERNÁNDEZ SAINZ, YOLANDA y
LORENTE BONDE-LARSEN, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 776 676 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

Procedimiento y productos intermedios para la preparación de compuestos de benzo[b]tiofeno

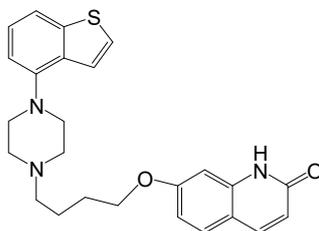
5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de benzo[b]tiofeno que pueden usarse para obtener compuestos terapéuticamente útiles, tales como brexpiprazol.

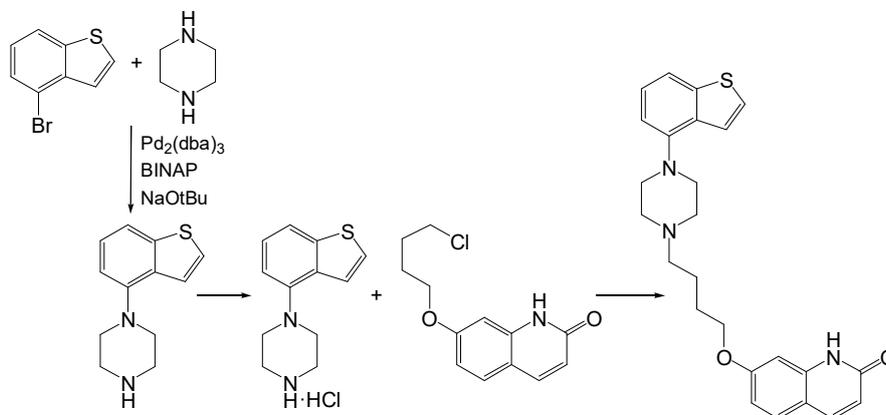
10 **Antecedentes de la invención**

El brexpiprazol, descubierto por Otsuka, es un agonista parcial del receptor de dopamina D2. Se ha aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia y como terapia adyuvante para el tratamiento de la depresión mayor.

15 El nombre químico de brexpiprazol es (7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}quinolin-2(1H)-ona), y se representa mediante la siguiente fórmula:

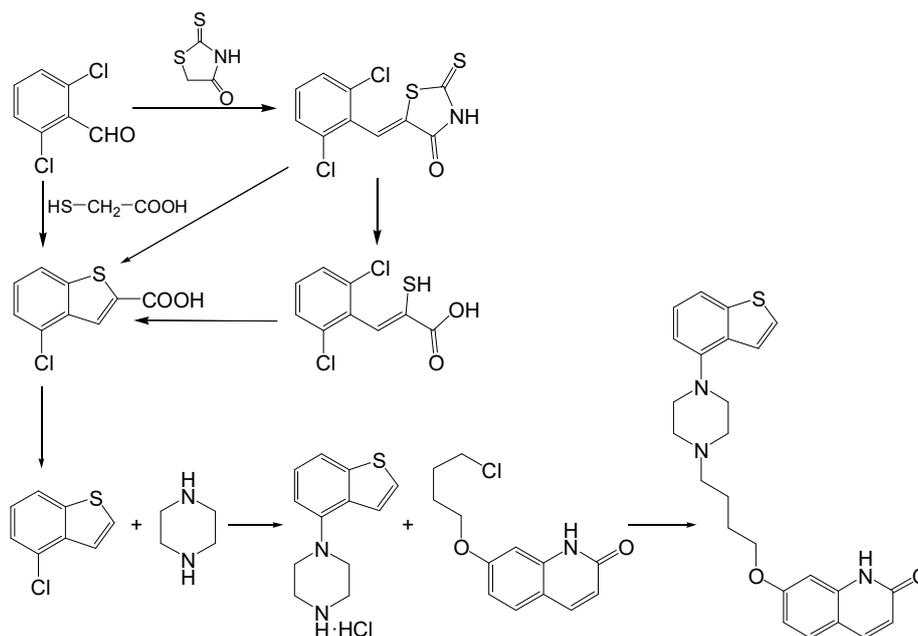


20 La síntesis de este compuesto se dio a conocer por primera vez en el documento EP 1869025 mediante un procedimiento que comprende acoplamiento cruzado catalizado por paladio de piperazina y 4-bromo-benzo[b]tiofeno no comercial, seguido por sustitución de la piperazina con el derivado de butoxi-quinolinona (ejemplo de referencia 30 y ejemplo 1).

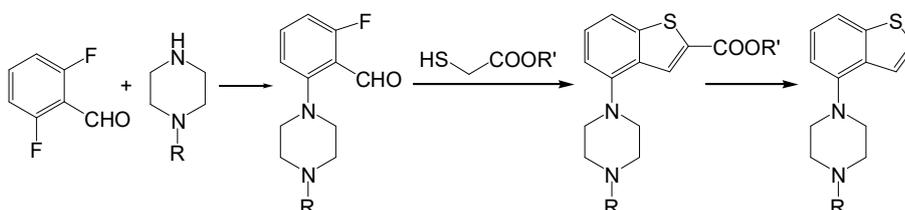


25 Además de ser cara, la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por Pd no es limpia y da lugar a un producto con pureza reducida, tal como reconoció el solicitante en la solicitud de patente posterior WO 2013/015456.

30 El documento WO 2013/015456 da a conocer un método similar para preparar brexpiprazol, pero partiendo de 4-cloro-benzo[b]tiofeno y usando cantidades más pequeñas de Pd y fosfinas para abaratar el procedimiento (ejemplos 1-4). Sin embargo, la obtención de 4-cloro-benzo[b]tiofeno requiere una síntesis compleja que incluye una etapa de descarboxilación que se realiza a temperaturas muy altas (145-195°C). Estas condiciones de reacción son difíciles de implementar a escala industrial y, según la experiencia de los inventores, este método no avanza de manera limpia.



5 Otros enfoques para la síntesis de derivados de 4-piperazino-benzo[b]tiofeno se dan a conocer en los documentos US 5436246 y WO 2015/054976, en donde se evita el uso de compuestos organometálicos introduciendo el derivado de piperazina en un dihalobenzaldehído al comienzo de la síntesis y luego realizando una reacción de ciclación para obtener el anillo de benzo[b]tiofeno. Sin embargo, también es necesaria una reacción de descarboxilación final para obtener brexpiprazol.



10 WO2005/121088 y J. Org. Chem. 2001, 67, 5257-5268 describen la síntesis de varios derivados de fenil piperidina y piperazina.

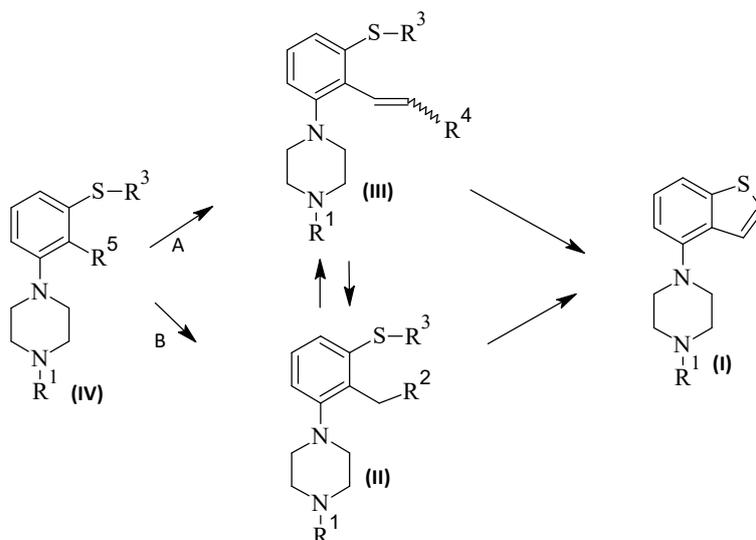
15 En resumen, los procedimientos dados a conocer para la síntesis de derivados de 4-piperazino-benzo[b]tiofeno requieren el uso de reactivos organometálicos y/o una etapa de descarboxilación a temperaturas muy altas, lo que es una limitación industrial y no favorece procedimientos limpios y eficaces.

20 Como consecuencia, todavía es necesario desarrollar un procedimiento para la preparación de brexpiprazol y compuestos relacionados que superan todos o parte de los problemas asociados con los procedimientos conocidos que pertenecen al estado de la técnica.

Sumario de la invención

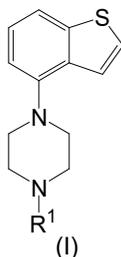
25 La invención se enfrenta al problema de proporcionar un procedimiento mejorado para la síntesis de compuestos de benzo[b]tiofeno sustituidos con piperazina, tales como brexpiprazol. Los inventores han encontrado que pueden usarse eficazmente compuestos de fórmula (II) y (III) como productos intermedios en la síntesis de compuestos de benzo[b]tiofeno sustituidos con piperazina. Por tanto, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (II) o (III), o sales o solvatos de los mismos, como productos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (I), o sales o solvatos de los mismos, tales como brexpiprazol.

30 Pueden obtenerse fácilmente compuestos de fórmula (I) mediante la ciclación de compuestos de fórmula (II) o (III). Usando esta estrategia, pueden evitarse las reacciones de descarboxilación sobre el compuesto de benzo[b]tiofeno. Adicionalmente, el método de síntesis de la invención es adecuado para el procedimiento industrial y permite una síntesis sencilla, eficaz y limpia de compuestos de benzo[b]tiofeno sustituidos con piperazina.

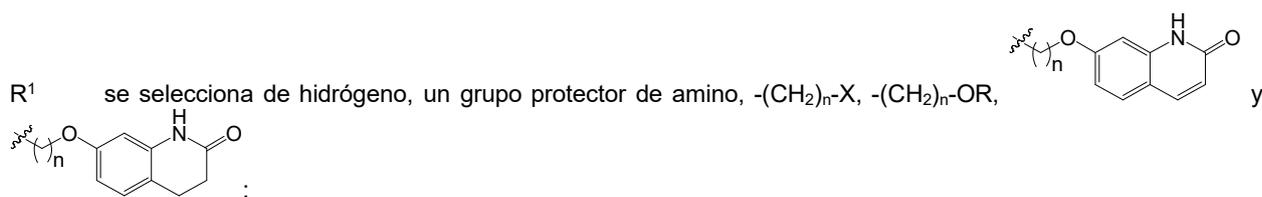


5 Los compuestos de fórmula (II) y (III) pueden convertirse uno en otro. Por ejemplo, tal como se da a conocer en el presente documento, un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo, puede convertirse en un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo, a través de un procedimiento que comprende una reacción de hidrólisis. A su vez, pueden obtenerse tanto compuestos de fórmula (II) como compuestos de fórmula (III), o una sal o solvato de los mismos, a partir de compuestos de fórmula (IV), o una sal o solvato de los mismos.

10 Por consiguiente, en un primer aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo



15 en la que

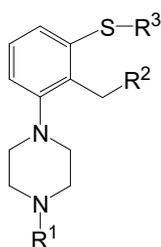


20 n es un número entero de desde 1 hasta 6;

X es un grupo saliente;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

25 procedimiento que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo



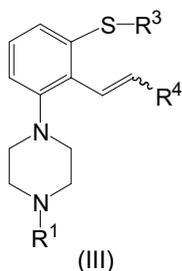
(II)

en la que

- 5 R¹ es tal como se definió anteriormente;
 R² se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR y -C(O)X';
 X' es halógeno;
 10 R' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);
 R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y
 15 R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, tal como se definió anteriormente, procedimiento que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo

20

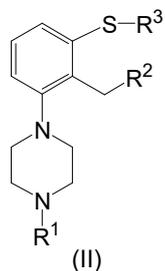


en la que

- 25 R¹ es tal como se definió anteriormente;
 R⁴ se selecciona de halógeno y -OR';
 30 R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);
 R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y
 35 R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

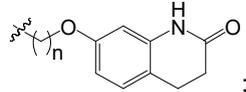
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo

40



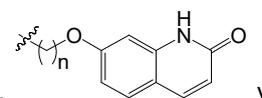
en la que

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)_n-X, -(CH₂)_n-OR,



45

n es un número entero de desde 1 hasta 6;



X es un grupo saliente;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

5 R² se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR' y -C(O)X';

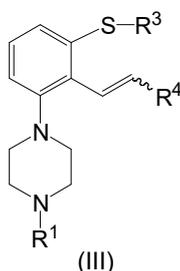
X' es halógeno;

10 R' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

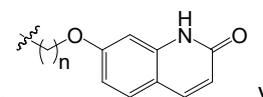
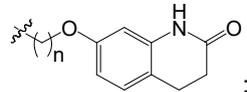
15 R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo



20 en la que

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)_n-X, -(CH₂)_n-OR,



y

25 n es un número entero de desde 1 hasta 6;

X es un grupo saliente;

30 R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

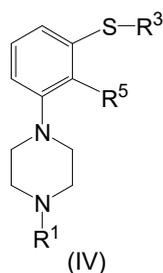
R⁴ se selecciona de halógeno y -OR';

35 R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

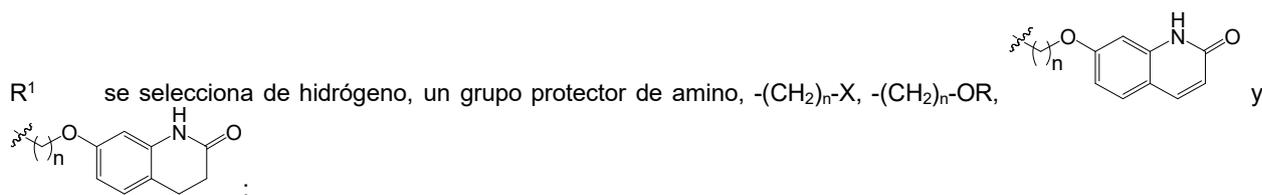
R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

40 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo



45 en la que



- n es un número entero de desde 1 hasta 4;
- 5 X es un grupo saliente;
- R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;
- 10 R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R'';
- R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);
- 15 R⁵ se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR''' y -C(O)X'';
- X'' es halógeno; y
- R''' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),
- 20 con la condición de que cuando R¹ es hidrógeno y R³ es metilo, entonces R⁵ no es -CN.

Descripción detallada de la invención

25 El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un derivado de alcano lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 6, más preferiblemente desde 1 hasta 3 ("alquilo C₁-C₃"), átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.

30 El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

El término "arilo C₆-C₁₀" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono, que comprende 1 ó 2 núcleos aromáticos unidos por medio de un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo por ejemplo fenilo, naftilo y difenilo.

35 El término "aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente sustituido con un grupo arilo tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de tales grupos incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, etc.

40 El término "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a un radical derivado de cicloalcano que contiene desde 3 hasta 7, preferiblemente desde 3 hasta 6 ("cicloalquilo C₃-C₆") átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

45 El término "alcoxilo C₁-C₆" designa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, más preferiblemente entre 1 y 3 átomos de carbono ("alcoxilo C₁-C₃"), unido al resto de la molécula a través de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, terc-butoxilo, y similares.

50 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene desde 3 hasta 10, preferiblemente de 5 a 7, átomos de anillo que contienen uno o más, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, y siendo los átomos de anillo restantes carbono.

55 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema monocíclico o bicíclico aromático que contiene desde 3 hasta 10, preferiblemente de 5 a 7, átomos de anillo que contienen uno o más, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S, y siendo los átomos de anillo restantes carbono.

60 El término "grupo protector de hidroxilo" (HPG) se refiere a un grupo que bloquea la función OH para reacciones posteriores que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores de hidroxilo se conocen bien en la técnica. Se han descrito ejemplos ilustrativos de grupos protectores de hidroxilo por Green TW *et al.* en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición (1999), Ed. John Wiley & Sons. Puede usarse prácticamente

cualquier grupo protector de hidroxilo para poner en práctica la invención. Los ejemplos ilustrativos, no limitativos de HPG incluyen:

- 5 - silil éteres [-Si(R)(R')(R'')]. R, R' y R'' pueden seleccionarse independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno. Los ejemplos de silil éteres incluyen trimetil silil éter, trietil silil éter, terc-butildimetil silil éter, terc-butildifenil silil éter, tri-isopropil silil éter, dietilisopropil silil éter, hexildimetil silil éter, trifenil silil éter, di-terc-butilmetil silil éter;
- 10 - éteres [-R], incluyendo metil éteres de alcoxilo y ariloxilo [-CH₂-OR]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de éteres incluyen metil éter, terc-butil éter, bencil éter, p-metoxibencil éter, 3,4-dimetoxibencil éter, tritil éter, alil éter, metoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, benciloximetil éter, p-metoxibenciloximetil éter, 2-(trimetilsilil)etoximetil éter; tetrahidropiraniil éteres y éteres relacionados;
- 15 - ésteres [-COR]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de ésteres incluyen éster de acetato, éster de benzoato, éster de pivalato, éster de metoxiacetato, éster de cloroacetato, éster de levulinato; y
- 20 - carbonatos [-COOR]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de carbonatos incluyen carbonato de bencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de terc-butilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de alilo.

25 El término "grupo protector de amino" (APG) se refiere a un grupo que bloquea la función NH para reacciones posteriores que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores de amino se conocen bien en la técnica. Se han descrito ejemplos ilustrativos de grupos protectores de amino por Green TW *et al.* en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición (1999), Ed. John Wiley & Sons. Puede usarse prácticamente cualquier grupo protector de amino para poner en práctica la invención. Los ejemplos ilustrativos, no limitativos de APG incluyen:

- 30 - carbamatos [-COOR]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 3 a 10 miembros. Los ejemplos de carbamatos incluyen carbamato de metilo, carbamato de t-butilo, carbamato de bencilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo, carbamato de tricloroetilo, carbamato de trimetilsililo;
- 35 - amidas [-COR]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 3 a 10 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen formamida, acetamida, fenilacetamida, haloacetamida, benzamida, picolinamida;
- 40 - aminas [-R]. R puede seleccionarse de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de aminas incluyen metilamina, terc-butilamina, bencilamina, alilamina, metoximetilamina, trifenilmetilamina, dinitrofenilamina, metoxifenilamina; y
- 45 - sililaminas [-Si(R)(R')(R'')]. R, R' y R'' pueden seleccionarse independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno. Los ejemplos de sililaminas incluyen trimetilsililamina, trietilsililamina, terc-butildimetilsililamina, terc-butildifenilsililamina, tri-isopropilsililamina, trifenilsililamina.

50 El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o un átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. Se conocen bien en la técnica grupos salientes adecuados. En una realización particular, el grupo saliente se selecciona de halógeno, alquilsulfonatos C₁-C₆, arilsulfonatos C₆-C₁₀ y alquil C₁-C₆-arilsulfonatos C₆-C₁₀, tales como cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato, tosilato, nosilato y similares.

55 Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución en los radicales mencionados anteriormente. Por tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Los grupos anteriores pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en sentido no limitativo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆-C₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 3 a 10 miembros, halógeno, -CN, NO₂, CF₃, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i; en los que R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h y R_i se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 3 a 10 miembros y trifluorometilo.

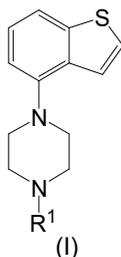
65 La invención también proporciona "sales" de los compuestos descritos en la presente descripción. A modo de ilustración, dichas sales pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales de metales, y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un resto básico o ácido por medio de procesos químicos convencionales conocidos en la técnica. Tales sales se preparan generalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la

base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Se prefieren generalmente medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos ilustrativos de dichas sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido inorgánico tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, canforsulfonato, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de base incluyen sales de base inorgánica tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales de base orgánica tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, sales básicas de aminoácidos, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de metales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio. En una realización particular, la sal es una sal de adición de ácido, tal como clorhidrato, sulfato y sulfato de sodio.

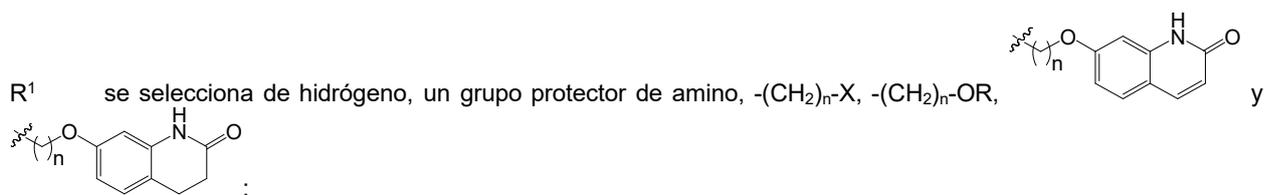
Asimismo, los compuestos descritos en la presente descripción pueden obtenerse tanto como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos, alcoholatos, etc.), incluyéndose ambas formas dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en el estado de la técnica. Preferiblemente, el solvato es un hidrato.

El término "disolvente orgánico" incluye por ejemplo éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo pentano, hexano), disolventes halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo), disolventes aromáticos (por ejemplo tolueno, xileno), ésteres (por ejemplo EtOAc), amidas (por ejemplo DMF, DMA), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol) y mezclas de los mismos.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo



en la que

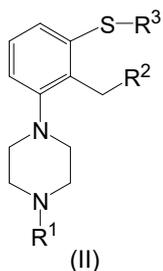


n es un número entero de desde 1 hasta 6;

X es un grupo saliente;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

procedimiento que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo



en la que

R¹ es tal como se definió anteriormente;

R² se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR' y -C(O)X';

5 X' es halógeno;

R' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

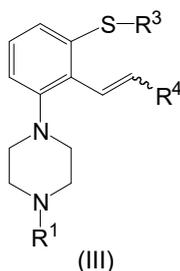
R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

10

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, tal como se definió anteriormente que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo

15



20 en la que

R¹ es tal como se definió anteriormente;

R⁴ se selecciona de halógeno y -OR';

25

R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

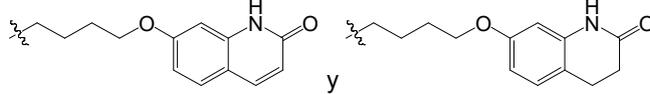
R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

30

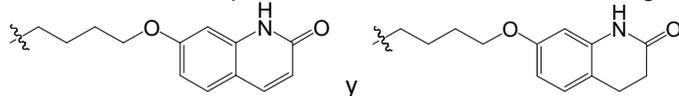
R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

En una realización, n es un número entero seleccionado de desde 2 hasta 6; preferiblemente desde 3 hasta 5; más preferiblemente n es 4.

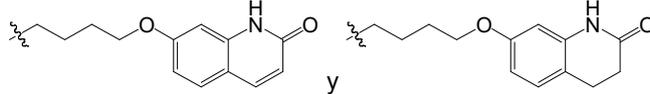
35 En una realización, R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)₄-X, -(CH₂)₄-OR,



En una realización particular, R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector carbamato o amida o amina,

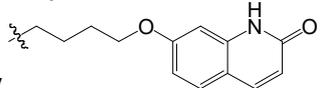


40 metilo, bencilo, formilo, acetilo, benzoilo, t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo,



Más preferiblemente, R¹ se selecciona de hidrógeno, t-

butoxicarbonilo, bencilo y



En una realización particular, R² es -CHO.

45

En una realización, R⁴ es -OR', en el que R' es tal como se definió anteriormente. En una realización preferida, R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, más preferiblemente alquilo C₁-C₄. En una realización particular, R⁴ es -OMe.

En una realización, R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); más preferiblemente se selecciona de alquilo C₁-C₆, fenilo y bencilo. En una realización particular, R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, tal como tBu y nPr.

5 En una realización particular, n es 4 y R² es -CHO (para el compuesto de fórmula II) o R⁴ es -OR', en el que R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆) (para el compuesto de fórmula III). En una realización, n es 4 y R² es -CHO (para el compuesto de fórmula II) o R⁴ es -O-alquilo C₁-C₆ (para el compuesto de fórmula III).

10 En otra realización, n es 4, R² es -CHO (para el compuesto de fórmula II) o R⁴ es -O-alquilo C₁-C₆ (para el compuesto de fórmula III) y R³ es alquilo C₁-C₆. En una realización, n es 4, R² es -CHO (para el compuesto de fórmula II) o R⁴ es -OMe (para el compuesto de fórmula III) y R³ se selecciona de tBu y nPr.

15 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de (1-benzotiofen-4-il)piperazina y brexpiprazol, o una sal o solvato de los mismos. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) es brexpiprazol, o una sal o solvato del mismo. Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) es brexpiprazol.

Reacción de ciclación

20 En una realización particular, la reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (II) o (III), o una sal o solvato del mismo, se lleva a cabo en presencia de un ácido.

25 Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos, inorgánicos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico y ácido succínico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. En una realización particular, el ácido se selecciona de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos.

30 En una realización particular, la reacción de ciclación se lleva a cabo a una temperatura de entre -40°C y 150°C, preferiblemente entre -20°C y 100°C, más preferiblemente entre -10°C y 80°C.

35 Preferiblemente, la reacción de ciclación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, tal como por ejemplo un éter cíclico o acíclico (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo pentano, hexano), un disolvente halogenado (por ejemplo diclorometano, cloroformo), un alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol), un disolvente aromático (por ejemplo tolueno, xileno), una amida (DMF, DMA) o mezclas de los mismos. En una realización particular, la reacción se realiza en presencia de un disolvente halogenado, tal como diclorometano. En una realización, la reacción de ciclación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico y agua.

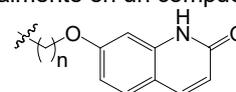
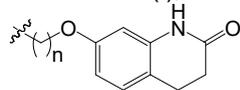
45 En una realización particular, la reacción de ciclación se realiza a una temperatura de entre -20°C y 100°C, en presencia de un disolvente orgánico y un ácido seleccionado de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.

Transformaciones adicionales del compuesto de fórmula (I)

50 Dependiendo del compuesto de fórmula (I) deseado, podría ser necesario transformar adicionalmente el compuesto de fórmula (I) obtenido tras la ciclación del compuesto de fórmula (II) o (III).

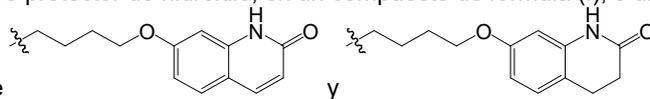
55 En una realización particular, tras la ciclación del compuesto de fórmula (II) o (III), o una sal o solvato del mismo, se obtiene un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)_n-X y -(CH₂)_n-OR; n es un número entero de desde 1 hasta 6; X es un grupo saliente; y R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo; que se convierte adicionalmente en un compuesto

de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de



60 En una realización preferida, el procedimiento comprende además convertir un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)₄-X y -(CH₂)₄-OR; X

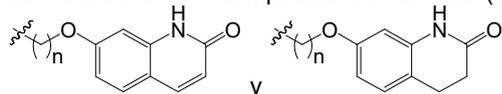
es un grupo saliente; y R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo; en un compuesto de fórmula (I), o una



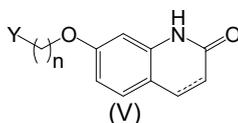
sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de

5 Dichas transformaciones pueden llevarse a cabo por medios convencionales conocidos en la técnica (por ejemplo M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, 5ª ed., págs. 1541-1542).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de



10 en el documento WO2013/015456. En una realización, un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula (V), o una sal o solvato del mismo

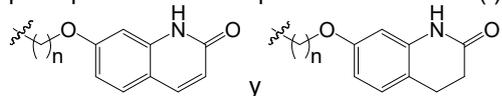


15 en la que

Y es un grupo saliente; y

... es un enlace sencillo o doble,

20 para producir un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de

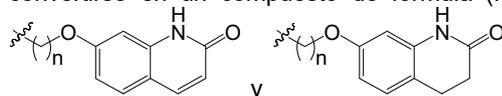


25 En una realización particular, Y se selecciona de halógeno, alquilsulfonatos C₁-C₆ y arilsulfonatos C₆-C₁₀, tales como cloro, mesilato, triflato y tosilato. Preferiblemente, ... indica un doble enlace.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un compuesto básico y un disolvente orgánico.

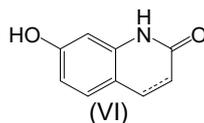
30 Si un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es un grupo protector de amino, se obtiene tras la reacción de ciclación, puede convertirse en primer lugar en un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, a través de la desprotección del grupo protector de amina por cualquier medio convencional conocido en la técnica (por ejemplo T.W. Green *et al.* en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., 1999, Ed. John Wiley & Sons).

35 Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es -(CH₂)_n-X o -(CH₂)_n-OR puede convertirse en un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de



mediante un método dado a conocer en el documento EP1869025.

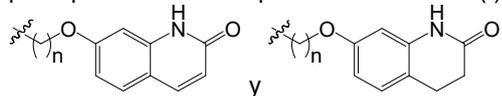
40 En una realización, un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es -(CH₂)_n-X o -(CH₂)_n-OR, se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula (VI), o una sal o solvato del mismo



en la que

45 ... es un enlace sencillo o doble,

para producir un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de



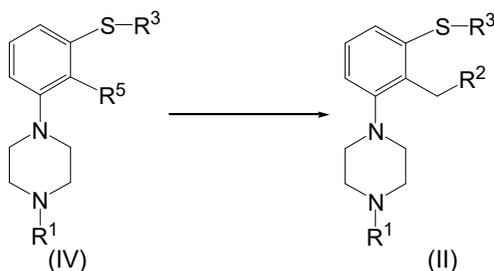
En una realización particular, R¹ en el compuesto de partida de fórmula (I) se selecciona de -(CH₂)_n-OH y -(CH₂)_n-X en el que X se selecciona de halógeno, alquilsulfonatos C₁-C₆ y arilsulfonatos C₆-C₁₀, tales como cloro, mesilato, triflato y tosilato. Preferiblemente, ... indica un doble enlace.

- 5 La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico y un compuesto básico o un agente de condensación.

Se conocen compuestos de fórmula (V) y (VI) o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos.

10 **Preparación de compuestos de fórmula (II)**

En una realización particular, el compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo



15

en las que

- 20 R¹ y R³ son tal como se definen en la reivindicación 1;

R⁵ se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR^{'''} y -C(O)X^{''};

X^{''} es halógeno; y

25

R^{'''} se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

En una realización, el compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo, se obtiene mediante un procedimiento que comprende la homologación de un compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo.

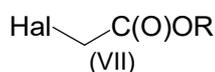
30

Las reacciones de homologación y condiciones de reacción adecuadas se conocen en la técnica (por ejemplo M.B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 5^a ed., págs. 1541-1542; Science of Synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations, Thieme).

- 35 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -C(O)OR^{'''}, o una sal o solvato del mismo, puede homologarse con un compuesto de fórmula (II) en la que R² es -C(O)OR['], o una sal o solvato del mismo, a través de reacción de Arndt-Eistert o a través de homologación de éster de Kowalski.

- 40 En una realización preferida, R⁵ es -CHO. Las reacciones de homologación de aldehídos se conocen bien en la técnica (por ejemplo Science of Synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations, Category 4: Compounds with two carbon-heteroatom bonds: Aldehydes, capítulo 25.1.10). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, puede homologarse a un compuesto de fórmula (II) en la que R² es -CHO, o una sal o solvato del mismo, por medio de reacción de Darzens, por medio de adición de un nitroalcano seguido de reacción de Nef, por medio de cianuración seguido de reducción del nitrilo, a través de reacción con un dihalometano o diazometano, por medio de reacción de tipo Wittig seguido de hidrólisis, por medio de reacción de Corey-Fuchs seguido de hidrobtoración, por medio de alquienilación de tipo Peterson seguido de hidrólisis, por medio de alquienilación de tipo Julia seguido de hidrólisis, etc.

- 50 En una realización, un compuesto de fórmula (II) en la que R² es -CHO, o una sal o solvato del mismo, se obtiene mediante homologación de un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, por medio de reacción de Darzens. En una realización particular, un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII)



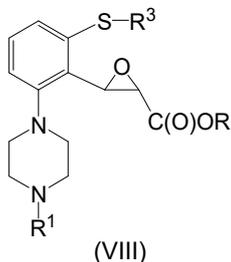
55

en la que

Hal significa halógeno, preferiblemente Cl; y

R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), preferiblemente Me o Et; para producir un compuesto de fórmula (VIII)

5



en la que R, R¹ y R³ son tal como se definieron anteriormente;

10

que se descarboxila para producir un compuesto de fórmula (II) en la que R² es -CHO, o una sal o solvato del mismo.

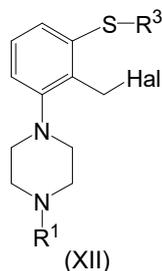
15

En otra realización, un compuesto de fórmula (II) en la que R² es -CHO, o una sal o solvato del mismo, se obtiene mediante homologación de un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, por medio de reacción de alquenilación seguido de hidrólisis del doble enlace. En una realización particular, un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, se alquienila tal como se describió anteriormente para producir un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo, que entonces se hidroliza para dar un compuesto de fórmula (II) en la que R² es -CHO, o una sal o solvato del mismo.

20

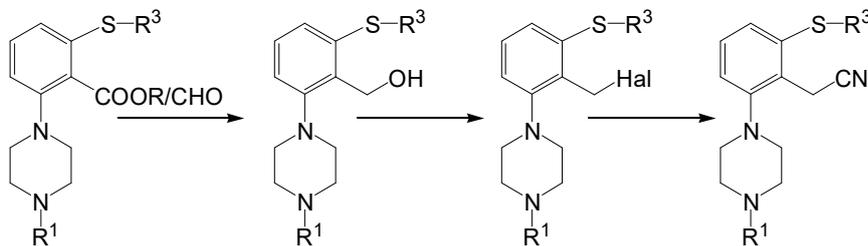
En otra realización, un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo, en la que R⁵ es -CN se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XII), o una sal o solvato del mismo

25



Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo, en la que R⁵ se selecciona de -CN puede obtenerse a través de la siguiente secuencia

30



A su vez, un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo, en la que R⁵ es -CN puede transformarse adicionalmente en un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo, en la que R⁵ es -CHO o -C(O)OR''' a través de reducción o hidrólisis, respectivamente.

35

En una realización particular, un compuesto de fórmula (II) en la que R² es -CHO, o una sal o solvato del mismo, se obtiene mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo, en presencia de un ácido.

40

Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico y ácido succínico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,

ácido fluorhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. En una realización particular, el ácido se selecciona de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos.

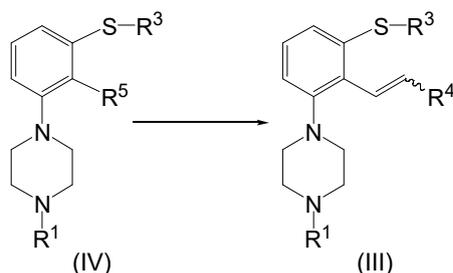
- 5 Preferiblemente, la reacción de hidrólisis se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico y agua. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen éteres cíclicos o acíclicos (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), disolventes hidrocarbonados (por ejemplo pentano, hexano), disolventes halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), disolventes aromáticos (por ejemplo tolueno), disolventes de éster (por ejemplo acetato de etilo) o mezclas de los mismos.

10

Preparación de compuestos de fórmula (III)

En una realización particular, el compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo, se obtiene mediante un procedimiento que comprende la alquienilación de un compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo

15



en las que

20

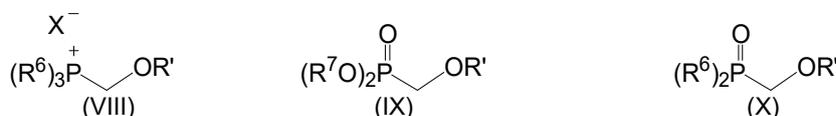
R¹ y R³ son tal como se definen en la reivindicación 1; y

R⁵ es -CHO.

- 25 Las reacciones de alquienilación de aldehídos y las condiciones de reacción adecuadas se conocen en la técnica (por ejemplo M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, 5ª ed., págs. 1541-1542; *Science of Synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations*, Thieme).

- 30 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, puede alquienilarse para dar un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo, a través de reacción de Wittig, olefinación de Julia, olefinación de Peterson, olefinación de Takai, olefinación de Stork-Wittig y similares.

- 35 En una realización, un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo, en la que R⁴ es -OR' se obtiene mediante alquienilación de un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, por medio de reacción de tipo Wittig. En una realización particular, un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII), (IX) o (X)



40

en las que

R' es tal como se definió anteriormente;

- 45 X es halógeno; y

cada R⁶ se selecciona de arilo C₆-C₁₀, preferiblemente Ph; y

cada R⁷ se selecciona de alquilo C₁-C₆ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), preferiblemente Me o Et;

50

en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (III) en la que R⁴ es -OR', o una sal o solvato del mismo.

- 55 Las bases adecuadas incluyen bases de organolitio, hidruros de metales alcalinos y alcoholatos de metales alcalinos, tales como por ejemplo nBuLi, tBuLi, sBuLi, MeLi, PhLi, LDA, NaH, NaOtBu, KOtBu, NaOMe, NaOEt.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, tal como por ejemplo un éter cíclico o acíclico (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo pentano, hexano), un disolvente halogenado (por ejemplo diclorometano, cloroformo), un disolvente aromático (por ejemplo tolueno, xileno), dimetilformamida, dimetilacetamida o mezclas de los mismos.

5 En una realización particular, la reacción se realiza en presencia de un éter, tal como THF. En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -20°C y 150°C, preferiblemente entre 0°C y 100°C.

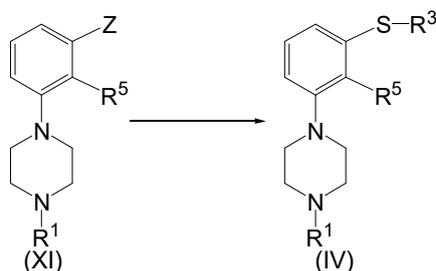
En una realización, un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo, en la que R⁴ es halógeno se obtiene mediante alquencilación de un compuesto de fórmula (IV) en la que R⁵ es -CHO, o una sal o solvato del mismo, por medio de olefinación de Takai u olefinación de Stork-Wittig.

10

Preparación de compuestos de fórmula (IV)

En una realización particular, el compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo, se obtiene mediante reacción de un compuesto de fórmula (XI), o una sal o solvato del mismo

15



20 en las que

Z se selecciona de halógeno y NO₂, preferiblemente Cl; y

R¹ y R⁵ son tal como se definieron anteriormente;

25

con un tiol de fórmula HS-R³, en la que R³ es tal como se definió anteriormente, en presencia de una base.

Las bases adecuadas incluyen por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos, aminas terciarias y mezclas de los mismos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio.

30

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, tal como por ejemplo un éter cíclico o acíclico (por ejemplo Et₂O, iPr₂O, tBu₂O, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo pentano, hexano), un disolvente halogenado (por ejemplo diclorometano, cloroformo), un disolvente aromático (por ejemplo tolueno, xileno), dimetilformamida, dimetilacetamida o mezclas de los mismos.

En una realización particular, la reacción se realiza en presencia de un éter, tal como THF. En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -20°C y 150°C, preferiblemente entre 0°C y 120°C.

40

Se conocen compuestos de fórmula (XI) o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos (por ejemplo documentos US 5436246, WO 2015/054976).

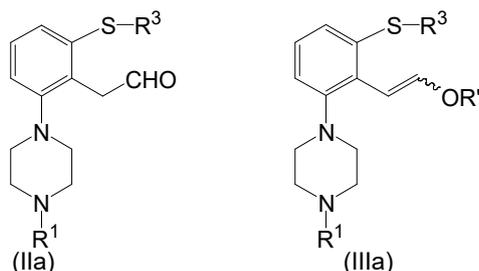
Síntesis de brexpiprazol

45

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es brexpiprazol, o una sal o solvato del mismo. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) es brexpiprazol.

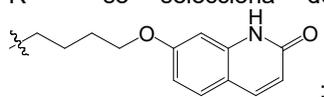
Por tanto, en una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para preparar brexpiprazol, o una sal o solvato del mismo, que comprende la ciclación en presencia de un ácido de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIIa), o una sal o solvato del mismo

50



en las que

5 R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, $-(CH_2)_4-X$, $-(CH_2)_4-OR$ y



X es un grupo saliente;

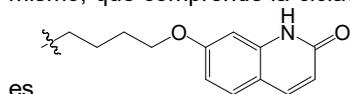
10 R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), $-C(O)OR''$, $-C(S)OR''$ y $-C(O)R''$;

15 R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆); y

R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

20 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar brexpiprazol, o una sal o solvato del mismo, que comprende la ciclación en presencia de un ácido de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIIa) en la que R¹



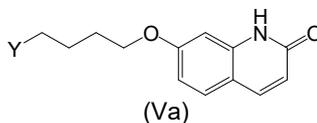
es , o una sal o solvato del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar brexpiprazol, o una sal o solvato del mismo, que comprende:

25 (i) ciclación en presencia de un ácido de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIIa) en la que R¹ se selecciona de hidrógeno y un grupo protector de amino, o una sal o solvato del mismo;

30 (ii) si es necesario, eliminación del grupo protector de amino, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es hidrógeno, o una sal o solvato del mismo; y

(iii) reacción con un compuesto de fórmula (Va), o una sal o solvato del mismo



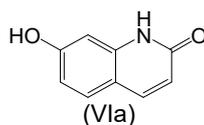
35 en la que Y es un grupo saliente, en presencia de un compuesto básico.

40 En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar brexpiprazol, o una sal o solvato del mismo, que comprende:

(i) ciclación en presencia de un ácido de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIIa) en la que R¹ se selecciona de $-(CH_2)_4-X$ y $-(CH_2)_4-OR$, o una sal o solvato del mismo;

45 (ii) si es necesario, eliminación del grupo protector de hidroxilo, para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ se selecciona de $-(CH_2)_4-X$ y $-(CH_2)_4-OH$, o una sal o solvato del mismo; y

(iii) reacción con un compuesto de fórmula (VIa), o una sal o solvato del mismo



en presencia de un compuesto básico o un agente de condensación.

5 Realizaciones preferidas para la reacción de ciclación y para R¹, R³, X, R, R', R'', Y son tal como se definieron anteriormente.

10 En una realización, el compuesto de fórmula (IIa), o una sal o solvato del mismo, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (IVa), o una sal o solvato del mismo, por medio de reacción de Darzens. Preferiblemente, mediante reacción de un compuesto de fórmula (IVa), o una sal o solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió anteriormente, seguido por descarboxilación.

15 En una realización, el compuesto de fórmula (IIa), o una sal o solvato del mismo, se obtiene mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal o solvato del mismo.

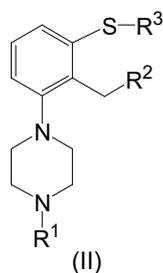
20 En una realización, el compuesto de fórmula (IIIa), o una sal o solvato del mismo, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (IVa), o una sal o solvato del mismo, por medio de reacción de tipo Wittig. Preferiblemente, mediante reacción de un compuesto de fórmula (IVa), o una sal o solvato del mismo, con un compuesto de fórmula (VIII), (IX) o (X) tal como se definió anteriormente, en presencia de una base.

Realizaciones preferidas para la reacción de Darzens, reacción de hidrólisis y reacción de tipo Wittig son tal como se definieron anteriormente.

25 **Compuestos intermedios**

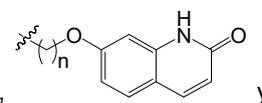
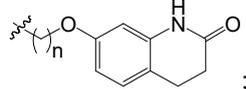
Los compuestos de fórmula (II), (III) y (IV), y sus sales y solvatos, son productos intermedios útiles en la preparación de compuestos de benzo[b]tíofeno sustituidos con piperazina.

30 Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo



35 en la que

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)_n-X, -(CH₂)_n-OR,



40 n es un número entero de desde 1 hasta 6;

X es un grupo saliente;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

45 R² se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR' y -C(O)X';

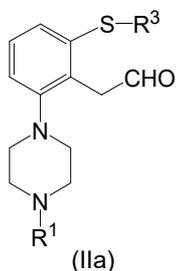
X' es halógeno;

R' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

50 R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

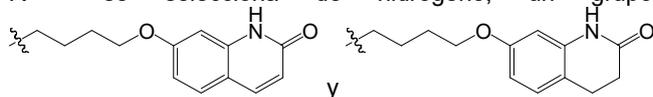
R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

Realizaciones preferidas para R¹-R³, n, X, X', R, R' y R'' son tal como se definieron anteriormente. En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IIa), o una sal o solvato del mismo



10 en la que

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)₄-X, -(CH₂)₄-OR,



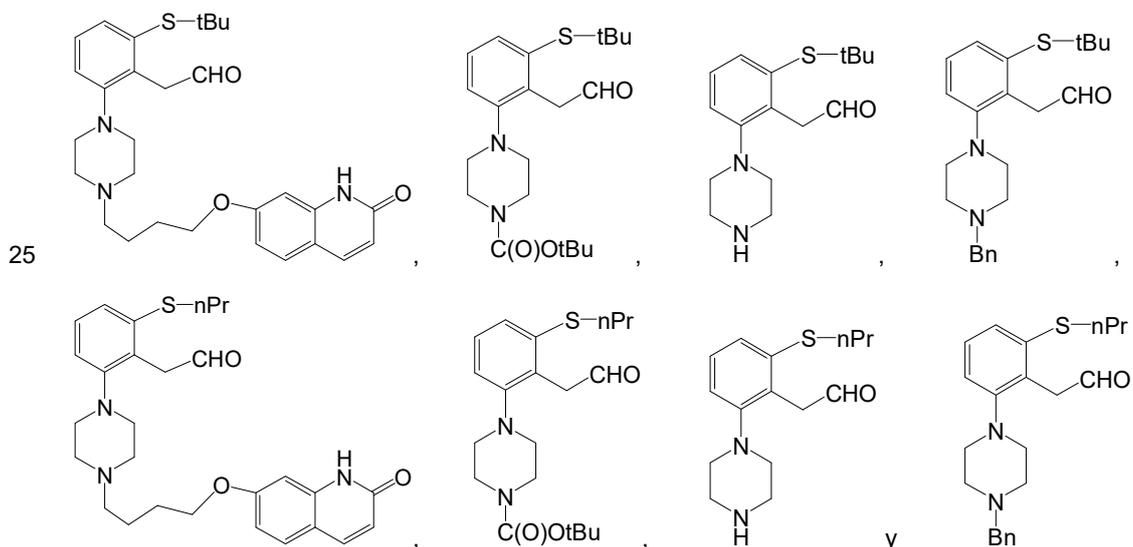
15 X es un grupo saliente;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

20 R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

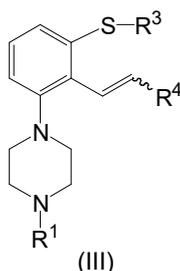
En una realización preferida, el compuesto de fórmula (II) se selecciona de



o una sal o solvato del mismo.

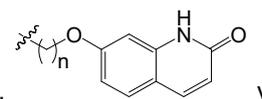
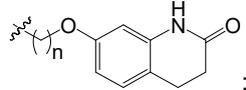
30

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo



en la que

5 R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)_n-X, -(CH₂)_n-OR,



n es un número entero de desde 1 hasta 6;

10 X es un grupo saliente;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

R⁴ se selecciona de halógeno y -OR';

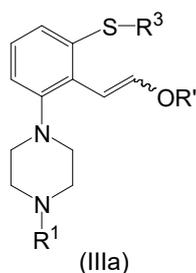
15

R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

20 R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

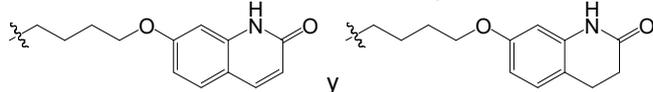
Realizaciones preferidas para R¹, R³, R⁴, n, X, R, R' y R'' son tal como se definieron anteriormente. En una realización particular, el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal o solvato del mismo



25

en la que

30 R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)₄-X, -(CH₂)₄-OR,



X es un grupo saliente;

35 R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

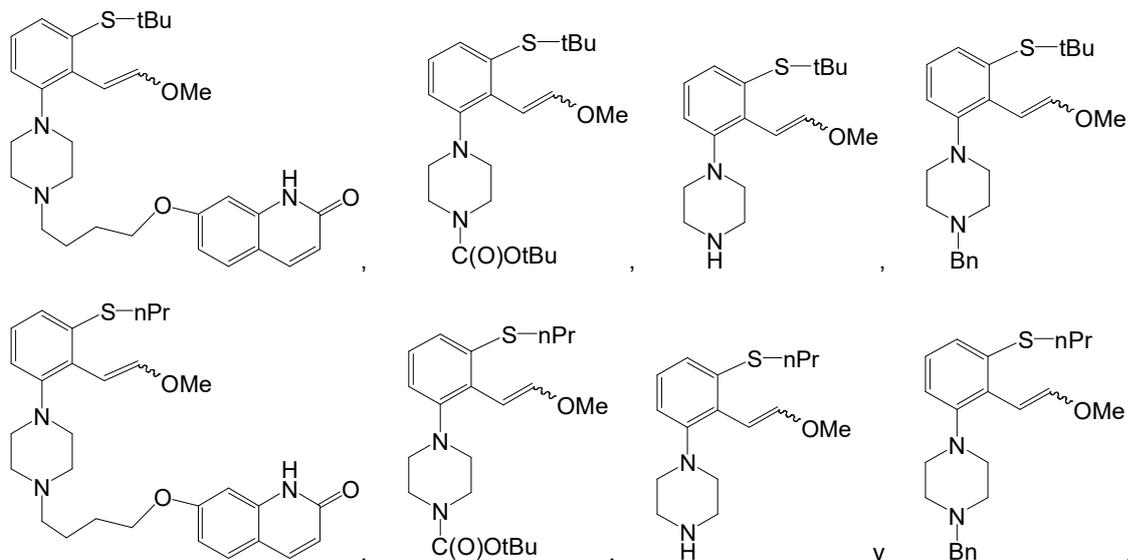
R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

40

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

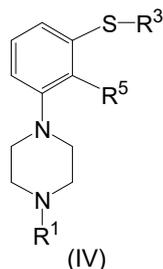
En una realización preferida, el compuesto de fórmula (III) se selecciona de



5 o una sal o solvato del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo

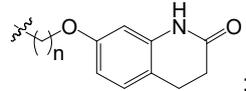
10



en la que

15

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)_n-X, -(CH₂)_n-OR,



n es un número entero de desde 1 hasta 6;

20 X es un grupo saliente;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R'';

25 R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆);

R⁵ se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR''' y -C(O)X'';

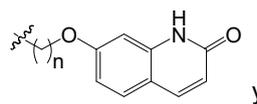
X'' es halógeno; y

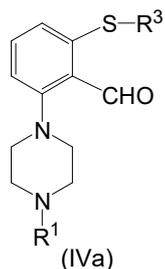
30

R''' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆),

con la condición de que cuando R¹ es hidrógeno y R³ es metilo, entonces R⁵ no es -CN.

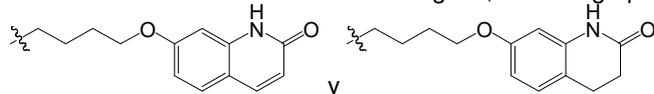
35 Realizaciones preferidas para R¹, R³, R⁵, n, X, X'', R, R', R'' y R''' son tal como se definieron anteriormente. En una realización particular, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IVa), o una sal o solvato del mismo





5 en la que

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)₄-X, -(CH₂)₄-OR,



10 X es un grupo saliente;

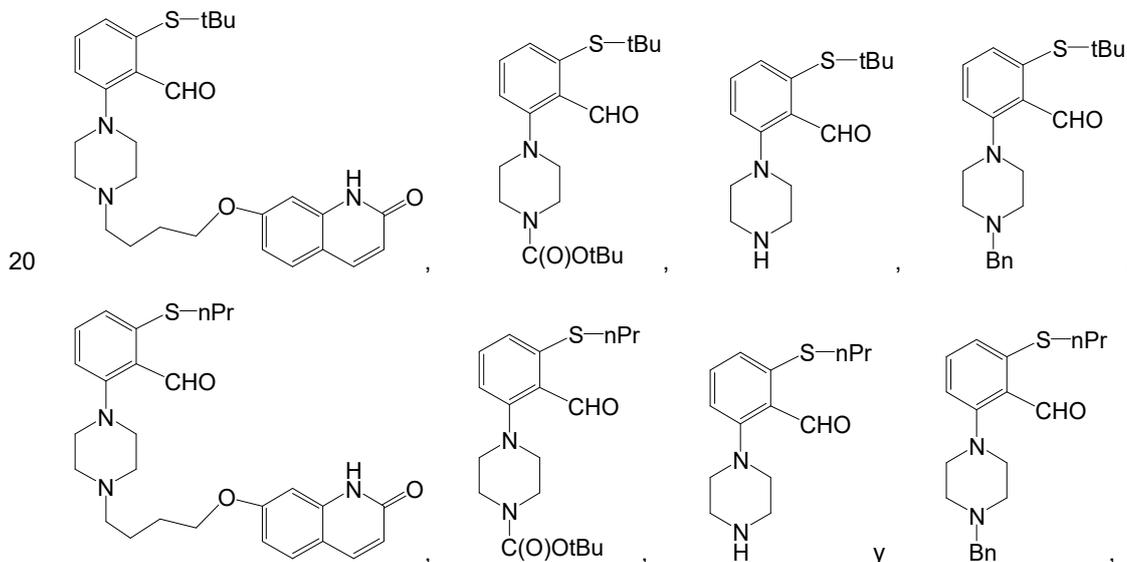
R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R'';

15

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆).

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (IV) se selecciona de



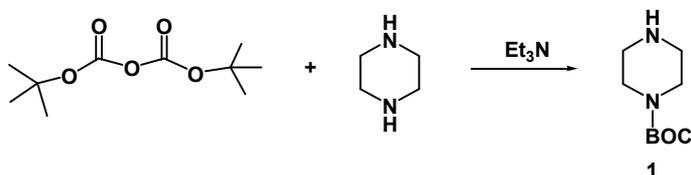
o una sal o solvato del mismo.

25

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben considerarse como limitativos de la invención.

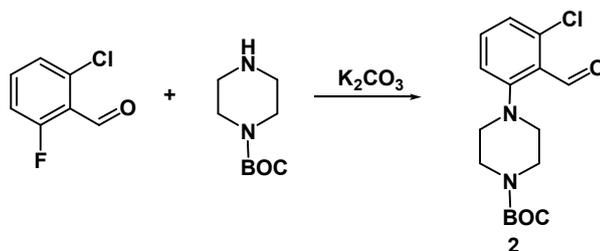
Ejemplos

30 1.-Síntesis de N-Boc-piperazina 1



Se disolvió piperazina (20 g, 232,5 mmol) en MeOH (20 ml) y se añadió Et₃N (48,5 ml, 348,8 mmol). Se añadió gota a gota una disolución de anhídrido de Boc (20,27 g, 92,87 mmol) en MeOH (40 ml + 10 ml para el lavado). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, se extrajo el producto con acetato de etilo y se lavó el sólido con acetato de etilo. Se añadieron 50 ml de una disolución concentrada de bicarbonato a la fase orgánica para eliminar el exceso de piperazina. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato dos veces más. Se extrajo la fase acuosa con 40 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvo un sólido beis/blanco (14,58 g, 84%).

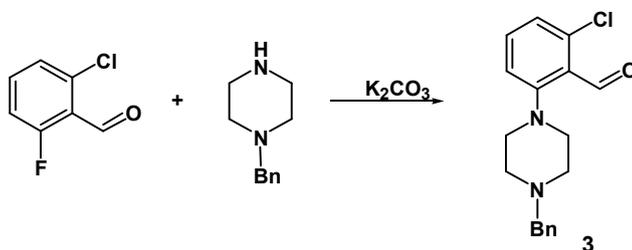
2.- Síntesis del compuesto 2



Se calentó una mezcla de Boc-piperazina 1 (14,58 g, 78,28 mmol), K₂CO₃ (10,82 g, 78,28 mmol) y 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (8,30 g, 52,34 mmol) en DMF (27 ml) a 90-100°C durante la noche. Cuando se completó la reacción, se vertió la reacción en bruto sobre 500 ml de agua y se agitó durante 30 min. El aceite inicialmente formado solidificó y se filtró y se lavó el precipitado con agua. Se obtuvo una masa de 18,19 g. Se purificaron 1,026 g del producto en bruto mediante cromatografía para producir 0,97 g del producto puro junto con di-Boc-piperazina (rendimiento del 87%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,37 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 1,48 (s, 9H). ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189,16, 155,48, 154,61, 137,23, 134,09, 125,87, 124,60, 117,72, 79,90, 53,25, 43,56, 28,33 (d, J = 2,7 Hz).

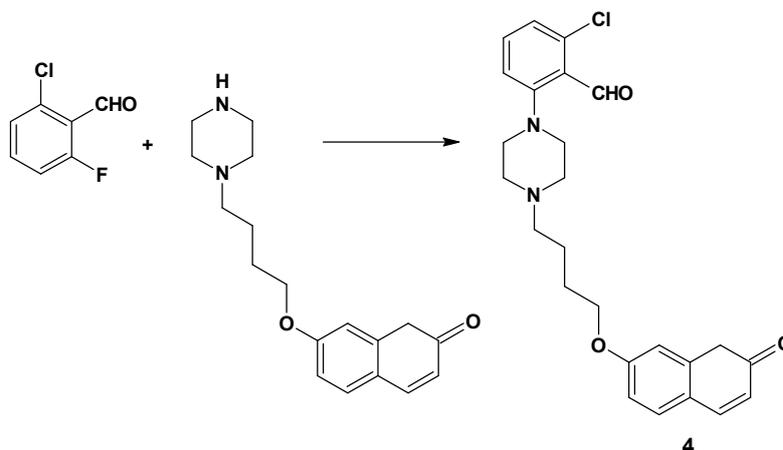
3.- Síntesis del compuesto 3



Se calentó una mezcla de 1-bencil-piperazina (5,66 g, 32,16 mmol), K₂CO₃ (4,81 g, 34,84 mmol) y 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (4,25 g, 26,80 mmol) en DMF (25 ml) a 90-100°C durante la noche. Cuando se completó la reacción, se vertió la reacción en bruto sobre 150 ml de agua y se agitó durante 30 min. Se filtró el sólido y se lavó el precipitado con agua. Se disolvió el sólido de nuevo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía (acetato de etilo:heptano 1/5) para producir 7,68 g del producto puro 3 (rendimiento del 91%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,29 (s, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 6H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,27 – 2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 4H). ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 189,65, 189,63, 156,20, 137,86, 133,98, 129,20, 128,29, 127,19, 124,30, 117,53, 62,97, 53,57, 53,01.

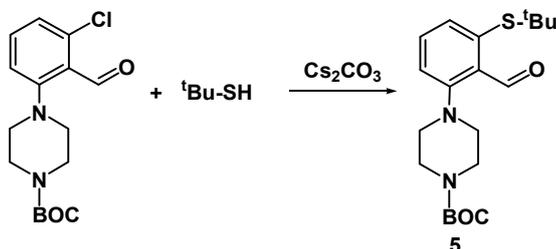
4.- Síntesis del compuesto 4



5 Se calentó una mezcla de 1-quinolona-piperazina (0,2 g, 0,66 mmol), K_2CO_3 (0,14 g, 0,99 mmol) y 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído (0,14 g, 0,86 mmol) en DMF (5 ml) a 90-100°C durante la noche. Cuando se completó la reacción, se vertió la reacción en bruto sobre 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía para producir 0,26 g del producto puro 4 (rendimiento del 89%).

10 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10,95 (s, 1H), 10,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 – 6,74 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 9,4, 1,1 Hz, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,66 (s, 4H), 2,50 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,72 (s, 2H). ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 189,46, 165,13, 161,28, 155,96, 140,80, 140,37, 136,16, 133,96, 128,89, 125,64, 124,22, 117,63, 117,46, 114,07, 112,66, 98,89, 67,95, 57,90, 53,35, 52,94, 27,04, 23,15.

15 5.- Síntesis del compuesto 5

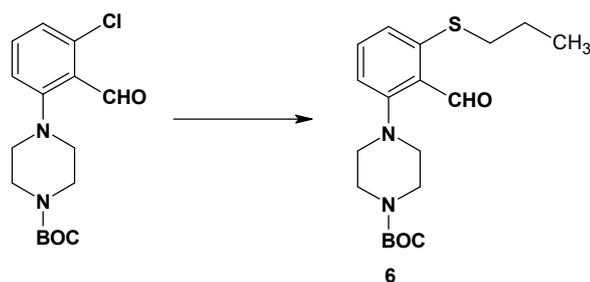


20 Se combinaron 17,16 g del compuesto en bruto 2 y los 0,97 g obtenidos tras la cromatografía en columna. Esto corresponde a 15,31 g (47,15 mmol) de compuesto puro 2. Se disolvió en DMF (40 ml) y se añadieron t-butiltiol (12 ml, 106,50 mmol) y Cs_2CO_3 (34,70 g, 106,50 mmol). Se elevó la temperatura hasta 90-100°C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y 45 min. Cuando se completó la reacción, se vertió el producto en bruto de la reacción sobre 500 ml de agua y se agitó durante 30 min. Se obtuvo un aceite, menos denso que el agua. Se filtró a través de tierra y se lavó con agua. Se disolvió el aceite en acetona y se evaporó hasta sequedad. Al dejar reposar el aceite durante el fin de semana, se obtuvo un sólido. Se lavó con agua hasta que el agua ya no se volvía de color amarillo.

25 Se purificaron 1,01 g del producto en bruto mediante cromatografía para producir 0,97 g del producto puro junto con di-Boc-piperazina. Teniendo esto en cuenta, el rendimiento era casi cuantitativo. Se obtuvieron 20,70 g de producto en bruto, de los cuales 17,83 g eran compuesto puro.

30 ^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 192,15, 154,71, 153,52, 138,76, 132,95, 132,56, 132,48 (d, J = 5,0 Hz), 119,67, 79,63, 53,12, 47,68, 43,71 (d, J = 109,3 Hz), 31,10, 28,35 (d, J = 6,4 Hz). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,64 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,01 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

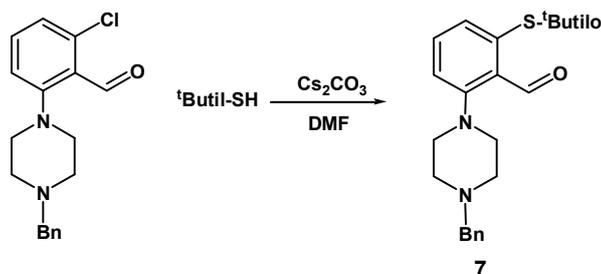
35 6.-Síntesis del compuesto 6



Se disolvieron 1,0 g (3,28 mmol) de compuesto puro 2 en DMF (4,0 ml) y se añadieron propanotiol (0,59 ml, 6,56 mmol) y Cs₂CO₃ (2,14 g, 6,56 mmol). Se elevó la temperatura hasta 90-100°C y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas. Cuando se completó la reacción, se vertió el producto en bruto de la reacción sobre 250 ml de agua y se agitó durante 30 min. Se filtró el sólido a través de tierra y se lavó con agua. Se disolvió el sólido en diclorometano, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir el producto 6 (rendimiento del 85%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,42 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 5,0 Hz, 5H), 3,00 (s, 4H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,48 (s, 11H), 1,08 (s, 2H).

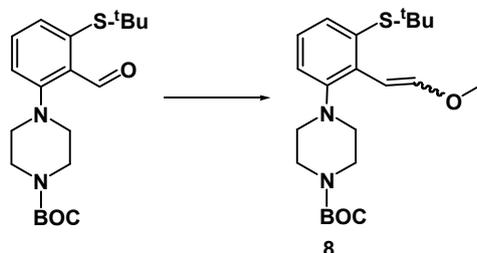
7.- Síntesis del compuesto 7



Se disolvió el compuesto intermedio 3 (3,0 g 9,53 mmol) en DMF (10 ml) y se añadieron t-butiltiol (4,30 ml, 38,12 mmol) y Cs₂CO₃ (12,42 g, 38,12 mmol). Se elevó la temperatura hasta 90-100°C y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se vertió el producto en bruto de la reacción sobre 200 ml. Se obtuvo un aceite, menos denso que el agua. Se filtró a través de tierra y se lavó con agua. Se disolvió el aceite en acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir 3,34 g de producto en bruto 7 (rendimiento del 95%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,59 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 0,7 Hz, 7H), 7,09 (dt, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 4H), 2,68 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 1,30 (s, 9H). ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 192,38, 154,09, 138,38, 138,03, 132,81, 131,82, 129,25, 128,22, 127,08, 119,34, 63,06, 53,25, 53,14, 47,61, 31,15.

8.- Síntesis del compuesto 8



Se cargó un matraz con terc-butóxido de potasio bien secado (17,52 g, 156,11 mmol) y (PPh₃CH₂OMe)Cl (58,87 g, 171,72 mmol) bajo atmósfera inerte. Se colocó el matraz en un baño de hielo y se añadió THF seco (80 ml). Se agitó durante 30 min. Entonces, se añadieron 19,96 g de compuesto en bruto 5 (16,96 g de compuesto puro, 44,81 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. Cuando se completó la reacción, se añadió NH₄Cl y se extrajo la mezcla con el THF de la reacción y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica tres veces con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml), se combinaron las fases acuosas y se extrajeron con acetato de etilo (40 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo un aceite de color oscuro. Se extrajo el

compuesto con una mezcla de acetato/heptano 1/10 (100 ml) con agitación. Precipitó un sólido de color marrón oscuro, que se lavó con heptano. Se evaporó el disolvente para producir un aceite marrón. Se extrajo el compuesto con heptano con agitación durante la noche, y precipitó un sólido beis. Se filtró y se lavó con heptano. Se evaporó el disolvente para producir un producto en bruto oleoso (31 g).

5

Isómero E

^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 154,71, 152,43, 150,85, 135,90, 134,75, 132,34, 125,20, 119,94, 102,04, 79,48, 55,77, 51,34, 47,65, 43,95, 31,13, 28,34.

10

Mezcla E/Z

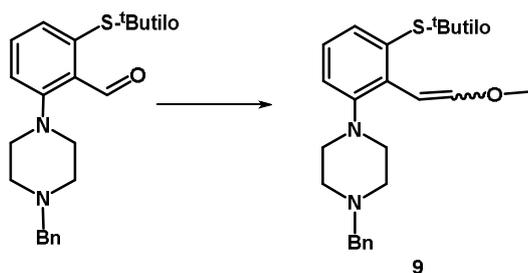
^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 154,80 (t, J = 2,5 Hz), 152,44 (d, J = 2,3 Hz), 151,95 (d, J = 2,1 Hz), 150,88 (d, J = 2,2 Hz), 146,44 (d, J = 2,2 Hz), 135,93 (t, J = 2,6 Hz), 134,76 (d, J = 2,2 Hz), 133,73 (d, J = 2,2 Hz), 132,66 (d, J = 2,2 Hz), 132,36 (d, J = 1,9 Hz), 126,59 (d, J = 2,1 Hz), 125,25 (d, J = 2,3 Hz), 119,98 (d, J = 2,2 Hz), 119,08 (d, J = 2,2 Hz), 103,83 (d, J = 2,2 Hz), 102,09 (d, J = 2,0 Hz), 79,58 (d, J = 1,8 Hz), 79,44 (d, J = 1,7 Hz), 59,18 (d, J = 2,1 Hz), 55,88 (d, J = 2,0 Hz), 51,55, 51,36, 47,75 (d, J = 1,9 Hz), 46,72 (d, J = 1,9 Hz), 44,11, 31,19 (dd, J = 4,6, 2,3 Hz), 28,40 (d, J = 2,3 Hz).

15

20

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09 – 6,89 (m, 3H), 6,36 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,53 (s, 7H), 2,90 (s, 7H), 1,48 (s, 16H), 1,27 (d, J = 2,5 Hz, 17H).

25

9.- Síntesis del compuesto 9

30

Se cargó un matraz con terc-butóxido de potasio bien secado (3,21 g, 28,59 mmol) y $(\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{OMe})\text{Cl}$ (10,78 g, 31,45 mmol) bajo atmósfera inerte. Se colocó el matraz en un baño de hielo y se añadió THF seco (25 ml). Se agitó durante 30 min. Entonces, se añadió el compuesto en bruto 7 (2,93 g, 7,95 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. Cuando se completó la reacción, se añadió NH_4Cl y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía (acetato de etilo:heptano 1/4) para producir 2,52 g del producto puro 9 (rendimiento del 80%).

35

Mezcla E/Z

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 7H), 7,18 – 7,09 (m, 0H), 7,04 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 6,7 Hz, 0H), 5,47 (d, J = 6,8 Hz, 0H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (d, J = 5,0 Hz, 5H), 2,58 (s, 5H), 1,27 (d, J = 4,3 Hz, 14H).

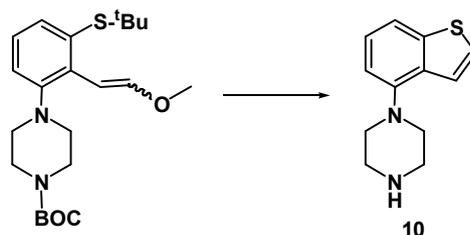
40

Isómero E

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 6H), 7,04 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,98 (s, 4H), 2,58 (s, 4H), 1,27 (s, 9H). ^{13}C -RMN (126 MHz, cloroformo-d) δ 152,45, 151,25, 138,12, 135,85, 134,57, 132,20, 129,24, 128,26, 127,11, 125,23, 120,13, 102,59, 63,24, 56,04, 53,60, 51,44, 47,82, 31,27.

45

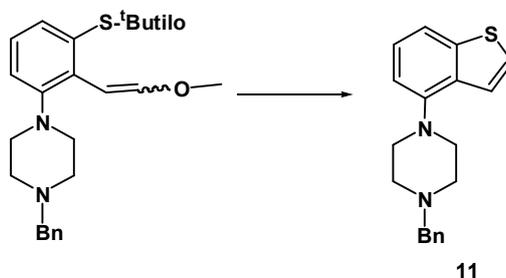
10.- Síntesis del compuesto 10



Se disolvieron 7,37 g del compuesto en bruto 8 (4,30 g de compuesto puro, 10,60 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (9 ml) y se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h. Se añadieron CH_2Cl_2 (20 ml) y HCl 2 N (20 ml). Se lavó la fase acuosa cuatro veces con CH_2Cl_2 para eliminar los residuos de óxido de trifetilfosfina y trifetilfosfina. Se basificó la fase acuosa mediante adición de NaOH. Se extrajo el compuesto con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo un aceite rojo (2,03 g).

^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 148,93, 141,11, 134,12, 124,96 (d, $J = 9,9$ Hz), 121,90, 116,96, 112,18, 53,55, 46,44.
 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 3,12 (s, 8H).

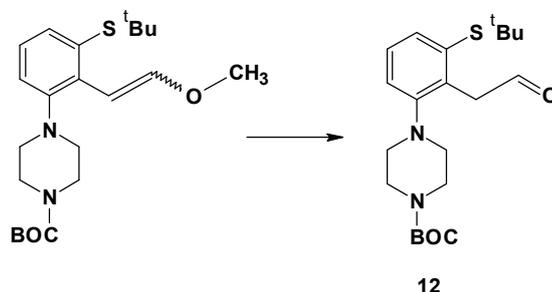
11.-Síntesis del compuesto 11



Se disolvió el compuesto en bruto 9 (0,15 g de compuesto puro, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se colocó en un baño de hielo. Se cargó un matraz con una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético y ácido tríflico (0,4 ml + 0,4 ml) bajo atmósfera inerte y se colocó en un baño de hielo. Se añadió lentamente la mezcla de ácido sobre el compuesto 9. Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se basificó la mezcla mediante adición de una disolución de NaOH al 20%. Se extrajo el compuesto con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 8H), 6,90 (dd, $J = 7,7, 0,8$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,72 (s, 4H). ^{13}C -RMN (126 MHz, cloroformo-d) δ 148,58, 141,11, 138,11, 134,11, 129,28, 128,30, 127,15, 125,03, 124,88, 121,96, 116,93, 112,19, 63,20, 53,52, 52,16.

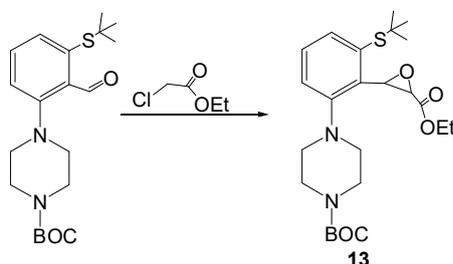
12.-Síntesis del compuesto 12



Se disolvieron 0,1279 g del compuesto en bruto 8 (0,314 mmol) en CH_2Cl_2 (0,6 ml). Se añadió ácido fórmico (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se basificó la mezcla mediante adición de una disolución concentrada de bicarbonato (10 ml). Se lavó la fase acuosa con CH_2Cl_2 (5 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía (acetato de etilo:heptano 1/3) para producir 0,062 g del producto puro 12 (rendimiento del 48%).

^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 199,04, 151,86, 137,17, 135,74, 134,45, 127,83, 122,10, 79,76, 52,07, 47,73, 44,93, 43,44, 30,94, 28,39. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,45 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 2,81 (s, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (s, 9H).

5 13.-Síntesis del compuesto 13

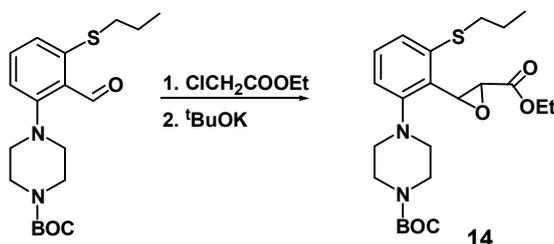


10 Se cargó un matraz con el producto intermedio 5 (2,216 g, 5,616 mmol) y se disolvió en CH_2Cl_2 (15 ml) bajo atmósfera inerte. Se colocó el matraz en un baño de hielo y se añadió cloroacetato de etilo seco (0,72 ml, 6,74 mmol, 1,2 equivalentes). Entonces, se añadió lentamente t-BuOK (0,945 g, 8,42 mmol, 1,5 equivalentes) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se completó la reacción, se añadió una disolución saturada de NaCl en agua (20 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (15 ml). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna.

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) δ 7,32 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,84 – 3,79 (m, 1H), 3,58 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,89 (s, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,84 – 3,79 (m, 1H), 3,58 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,89 (s, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

20

14.-Síntesis del compuesto 14



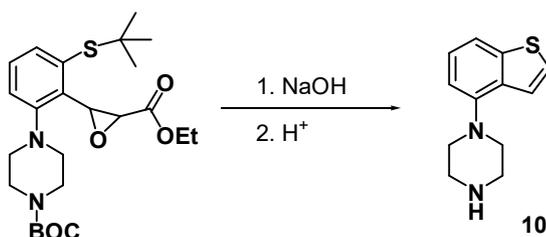
25 Se cargó un matraz con el producto intermedio 6 (1,01 g, 2,75 mmol) y se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) bajo atmósfera inerte. Se colocó el matraz en un baño de hielo y se añadió cloroacetato de etilo seco (0,46 ml, 2,0 equivalentes). Entonces, se añadió lentamente t-BuOK (0,61 g, 2,0 equivalentes) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Cuando se completó la reacción, se añadió una disolución saturada de NaCl en agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (10 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para obtener el producto 14 (85%).

30

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) δ 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 2,2, 0,5$ Hz, 1H), 3,55 (s, 5H), 2,92 (s, 1H), 2,85 (d, $J = 24,7$ Hz, 1H), 1,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,47 (s, 13H), 1,33 (d, $J = 0,5$ Hz, 2H), 1,04 (s, 2H).

35

15.-Síntesis del compuesto 10



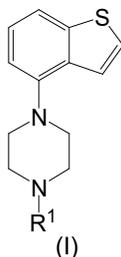
40 Se disolvieron 2,0 g del compuesto en bruto 13 (1,20 g de compuesto puro, 2,98 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 y MeOH 1/1 (10 ml). Se añadió una disolución de NaOH 1 M (10,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó la mezcla, entonces se acidificó mediante adición de una disolución concentrada de HCl (3

ES 2 776 676 T3

ml) y se agitó a reflujo durante 30 minutos. Se neutralizó la mezcla mediante adición de una disolución acuosa de NaOH al 20% y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se obtuvo el compuesto 10 (rendimiento del 65%).

REIVINDICACIONES

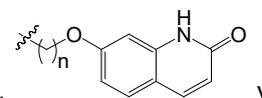
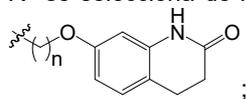
1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo



5

en la que

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, $-(CH_2)_n-X$, $-(CH_2)_n-OR$,



10

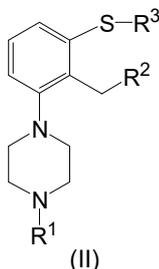
n es un número entero de desde 1 hasta 6;

X es un grupo saliente;

15

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

procedimiento que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo



20

en la que

R¹ es tal como se definió anteriormente;

R² se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR' y -C(O)X';

X' es halógeno;

30

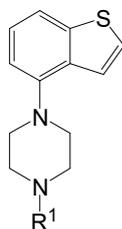
R' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

35

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆).

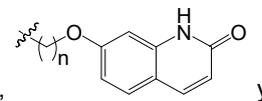
2. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo



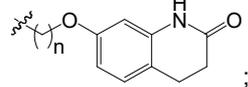
(I)

en la que

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)_n-X, -(CH₂)_n-OR,



y



5

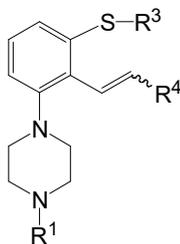
n es un número entero de desde 1 hasta 6;

X es un grupo saliente;

10

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

procedimiento que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo



(III)

15

en la que

R¹ es tal como se definió anteriormente;

20

R⁴ se selecciona de halógeno y -OR';

R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

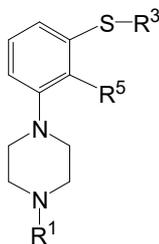
25

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆).

30

3. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además obtener el compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo, mediante un procedimiento que comprende la homologación de un compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo



(IV)

35

en la que

R¹ y R³ son tal como se definen en la reivindicación 1;

40

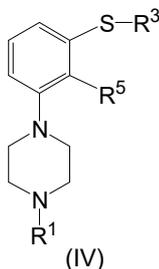
R⁵ se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR''' y -C(O)X'';

X'' es halógeno; y

R''' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆).

45

4. Procedimiento según la reivindicación 2, que comprende además obtener el compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo, mediante un procedimiento que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo



5

en la que

10 R¹ y R³ son tal como se definen en la reivindicación 1; y

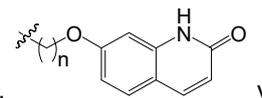
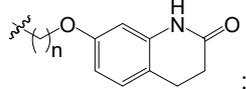
R⁵ es -CHO.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que R² y R⁵ son -CHO.

15

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)_n-X, -(CH₂)_n-OR,



y

20

n es 4;

X es un grupo saliente;

25

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

R² es -CHO;

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆;

30

R⁴ se selecciona de halógeno y -O-alquilo C₁-C₆;

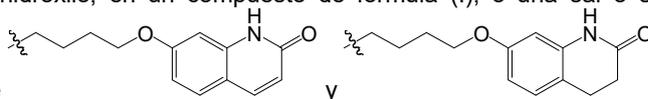
R⁵ es -CHO.

- 35 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la ciclación de un compuesto de fórmula (II) o (III), o una sal o solvato del mismo, se lleva a cabo en presencia de un ácido.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además convertir un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)₄-X y -(CH₂)₄-OR; X es un grupo saliente; y R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo; en un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ se

40

selecciona de



y

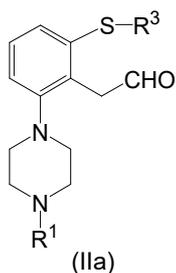
.

45

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de (1-benzotiofen-4-il)piperazina y brexpiprazol, o una sal o solvato de los mismos.

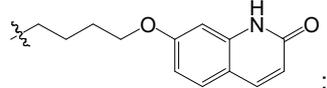
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 9 para preparar brexpiprazol que comprende la ciclación en presencia de un ácido de un compuesto de fórmula (IIa), o una sal o solvato del mismo

50



en la que

5 R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)₄-X, -(CH₂)₄-OR y



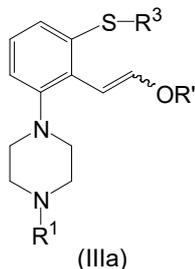
10 X es un grupo saliente;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

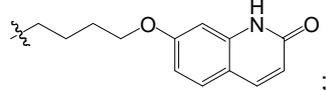
15 R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆).

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 para preparar brexpiprazol que comprende la ciclación en presencia de un ácido de un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal o solvato del mismo



en la que

25 R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino, -(CH₂)₄-X, -(CH₂)₄-OR y



30 X es un grupo saliente;

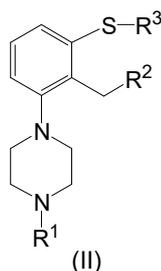
R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo;

R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

35 R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆).

12. Compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo



en la que

5

R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino seleccionado de:

-COOR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros,

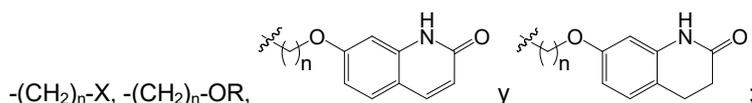
10

-COR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros,

-R donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), y

15

-Si(R)(R')(R'') donde R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,



20

n es un número entero de desde 1 hasta 6;

X es un grupo saliente seleccionado de halógeno, alquilsulfonatos C₁-C₆, arilsulfonatos C₆-C₁₀ y alquil C₁-C₆-arilsulfonatos C₆-C₁₀;

25

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo seleccionado de:

-Si(R)(R')(R'') donde R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,

30

-R o -CH₂-OR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆),

-COR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), y

35

-COOR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

R² se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR' y -C(O)X';

X' es halógeno;

40

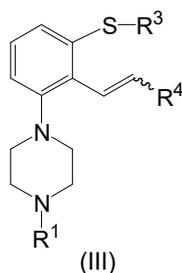
R' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

45

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆).

13. Compuesto de fórmula (III), o una sal o solvato del mismo



en la que

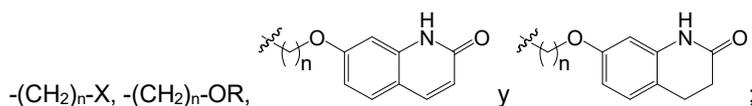
5 R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino seleccionado de:

-COOR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros,

10 -COR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros,

-R donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), y

15 -Si(R)(R')(R'') donde R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,



n es un número entero de desde 1 hasta 6;

X es un grupo saliente seleccionado de halógeno, alquilsulfonatos C₁-C₆, arilsulfonatos C₆-C₁₀ y alquil C₁-C₆-arilsulfonatos C₆-C₁₀;

25

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo selecciona de:

-Si(R)(R')(R'') donde R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,

30

-R o -CH₂-OR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆),

-COR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), y

35

-COOR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

R⁴ se selecciona de halógeno y -OR';

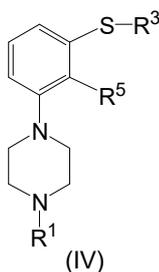
R' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

40

R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R''; y

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆).

45 14. Compuesto de fórmula (IV), o una sal o solvato del mismo



en la que

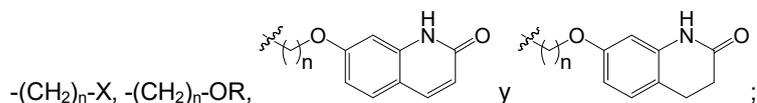
R¹ se selecciona de hidrógeno, un grupo protector de amino seleccionado de :

5 -COOR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros,

10 -COR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros,

-R donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), y

15 -Si(R)(R')(R'') donde R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,



n es un número entero de desde 1 hasta 6;

20 X es un grupo saliente seleccionado de halógeno, alquilsulfonatos C₁-C₆, arilsulfonatos C₆-C₁₀ y alquil C₁-C₆-arilsulfonatos C₆-C₁₀;

R se selecciona de H y un grupo protector de hidroxilo seleccionado de:

25 -Si(R)(R')(R'') donde R, R' y R'' se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ y halógeno,

30 -R o -CH₂-OR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆),

-COR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), y

-COOR donde R se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

35 R³ se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)OR'', -C(S)OR'' y -C(O)R'';

R'' se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆);

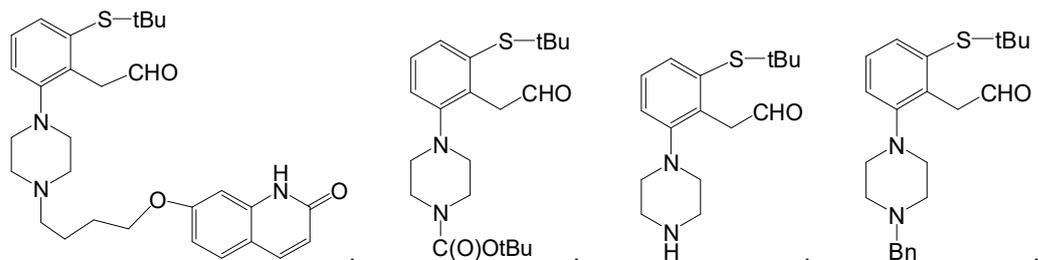
R⁵ se selecciona de -CHO, -CN, -C(O)OR''' y -C(O)X'';

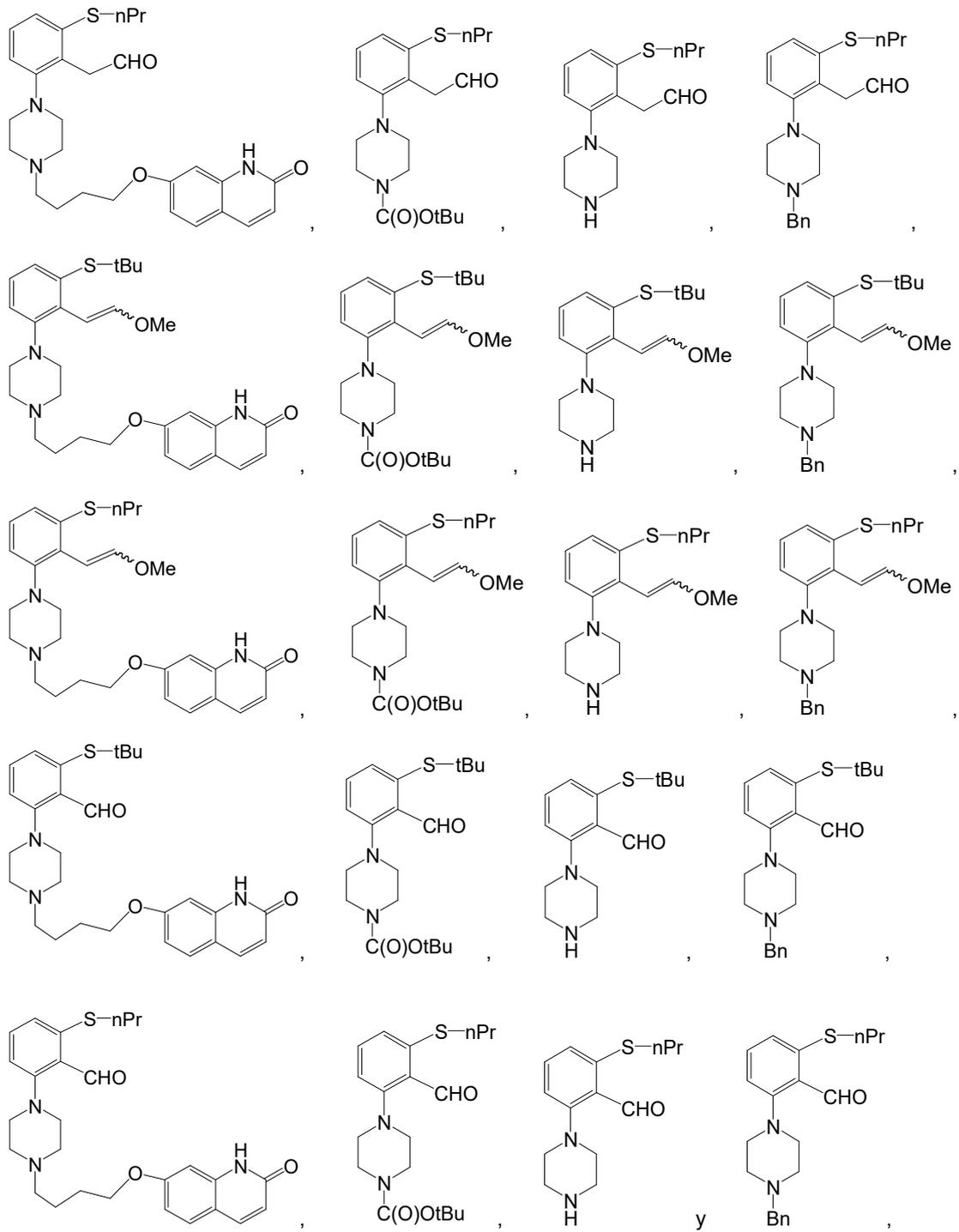
40 X'' es halógeno; y

R''' se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y aril(C₆-C₁₀)-alquilo(C₁-C₆)

45 con la condición de que cuando R¹ es hidrógeno y R³ es metilo, entonces R⁵ no es -CN.

15. Compuesto según la reivindicación 12, 13 ó 14 seleccionado de





o una sal o solvato del mismo.